FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

N° 631

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Marcel GOLDFEDER

né le 20.7.39 à PARIS XIVe

Présentée et soutenue publiquement le :

L'EMPLOI DE LA GUANETHIDINE COMME AGENT BRADYCARDISANT DANS LE TRAITEMENT DES TACHYCARDIES PAR HYPERTHYROIDIE, DES TACHYCARDIES SINUSALES AINSI QUE DES TROUBLES PAROXYSTIQUES DU RYTHME CARDIAQUE AVEC ACCELERATION VENTRICULAIRE.

Président : M. P. SOULIE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Marcel GOLDFEDER

né le 20.7.39 à PARIS XIVe

Présentée et soutenue publiquement le :

L'EMPLOI DE LA GUANETHIDINE COMME AGENT BRADYCARDISANT DANS LE TRAITEMENT DES TACHYCARDIES PAR HYPERTHYROIDIE, DES TACHYCARDIES SINUSALES AINSI QUE DES TROUBLES PAROXYSTIQUES DU RYTHME CARDIAQUE AVEC ACCELERATION VENTRICULAIRE.

Président : M. P. SOULIE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
	RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Laribosière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	BOUYSOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) / GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) / GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque / Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), / LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), / Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,
A ma Famille,

Qu'ils trouvent ici l'expression
de ma profonde reconnaissance
et de toute mon affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544321_0025

A Monsieur le Professeur P. SOULIÉ
Officier de la Légion d'Honneur,
Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Broussais La Charité.

Il m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A nôtre Maître

le Docteur A. ABAZA
Officier de la Légion d'Honneur
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Assistant des Hôpitaux de Paris,
Médecin chef de l'Hôpital de Villeneuve St Georges.

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et nous garder dans son service en cours de sa réalisation. Nous l'en remercions et comptons sur son indulgence.

Nous lui sommes respectueusement attachés et le prions de trouver ici le témoignage de notre profonde admiration.

Aux Laboratoires Ciba,

qui nous ont largement aidés dans la réalisation de cet exposé, toujours avec gentillesse et compétence.

Qu'ils nous excusent pour tout le souci que nous leur avons causé et veuillent bien croire à notre entier dévouement.

T I T R E

L'emploi de la guanéthidine comme agent bradycardisant dans le traitement des tachycardies par hyperthyroïdie, des tachycardies sinusales ainsi que des troubles paroxystiques du rythme cardiaque avec accélération ventriculaire.

I N T R O D U C T I O N

Nous avons entrepris un travail sur la guanéthidine * hypotenseur sympathoplégique, comme traitement des tachycardies en général.

L'idée nous en est venue en analysant les propriétés pharmacologiques de ce produit, propriétés qui constitueront le chapitre premier de cette étude. Parmi les effets secondaires de ce corps chimique, on relève une bradycardie dont nous allons tenter d'expliquer le mécanisme.

Dans un second chapitre, nous envisagerons l'utilisation de cette drogue dans le traitement des manifestations cliniques, dûes à l'hypersympathicotonie au cours des états d'hyperthyroïdie ou des hypothyroïdies traitées par des extraits thyroïdiens.

Dans une troisième partie nous étudierons le rôle que peut jouer la guanéthidine dans le traitement des tachycardies sinusales essentielles (névroses tachycardiques), ainsi que dans celui des tachycardies symptomatiques.

Enfin, en dernier lieu, nous examinerons les diverses possibilités de l'utilisation de la guanéthidine dans la tachycardie paroxystique supra-venticulaire (type maladie de Bouveret), dans le syndrome de WOLFF - PARKINSON - WHITE, et à titre préventif dans la fibrillation auriculaire.

o o O

* ISMELINE CIBA.

CHAPITRE I

CONSTITUTION CHIMIQUE :

La guanéthidine est l'hemi-sulfate de la 2 - (octahydro-I-azocinyl) -ethylguanidine et dont la formule est la suivante :

Cette substance a été synthétisée par Mull et Coll. au département de CIBA, SUMMIT (N.J.) (U.S.A.).

Il s'agit d'une poudre cristalline, blanche dont le point de fusion est 271. 274°. Son poids moléculaire est 494. Elle est soluble dans l'eau au pH de six. Sa dénomination commune est guanéthidine.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Dans la première partie de ce chapitre, nous allons étudier les effets pharmacologiques généraux de la guanéthidine sur des animaux de laboratoire en insistant ensuite sur ses effets bradycardisants expérimentaux puis nous essayerons d'analyser les réactions possibles en clinique humaine.

1° .- ETUDES FAITES EN LABORATOIRE :

Ce sont Maxwell et Collaborateurs qui ont présenté les premières études pharmacodynamiques de ce produit en 1959. Les animaux

utilisés ont été des chiens anesthésiés ou non pour les études portant sur la tension artérielle et des chats pour certaines expériences sur la membrane nictitante.

a) .- Effets sur la pression artérielle : chez l'animal narcotisé, la pression artérielle fut mesurée directement à l'artère fémorale avec un manomètre à capsule de verre Anderson. Chez le chien non narcotisé, la mesure de la pression artérielle fut faite après ponction de l'artère fémorale en utilisant un électromanomètre Sanborn.

I. - Chez le chien normal non narcotisé : après administration intraveineuse de 15 mg/Kg de guanéthidine on observe une chute prononçée de la pression systolique et une diminution de l'amplitude pour une durée d'environ une semaine (figure I). Ces effets ont également été remarqués par Page et Coll. dans leurs études portant sur ce même produit.

2. - Chez le chien normal narcotisé au pentothal : l'injection intraveineuse de 15 mg/Kg de guanéthidine n'entraîne qu'une chute légère de la pression artérielle pour une durée d'environ 4 heures.

L'effet presseur de 0,5 mg/Kg par voie intra-veineuse de sulfate d'amphétamine est complètement supprimé par une dose de 15 mg/Kg de guanéthidine injectée par voie veineuse (Figure 2).

L'augmentation de la pression artérielle due à l'adrénaline est renforcée par l'administration de gaunéthidine.

3. - Chez le chien non narcotisé et porteur d'hypertension rénale : d'après la méthode de Goldblatt : la guanéthidine entraîne aux doses de 15 mg/Kg par voie intra-veineuse une chute de la pression diastolique et systolique avec une diminution de l'amplitude entre ces deux pressions. Cet effet atteint son maximum au bout de 24 heures et disparait progressivement en 8 à 13 jours (Figure 3).

4. - Chez le chien non narcotisé porteur d'une hypertension neurogénique : la guanéthidine entraîne à la dose de 15 mg/Kg par

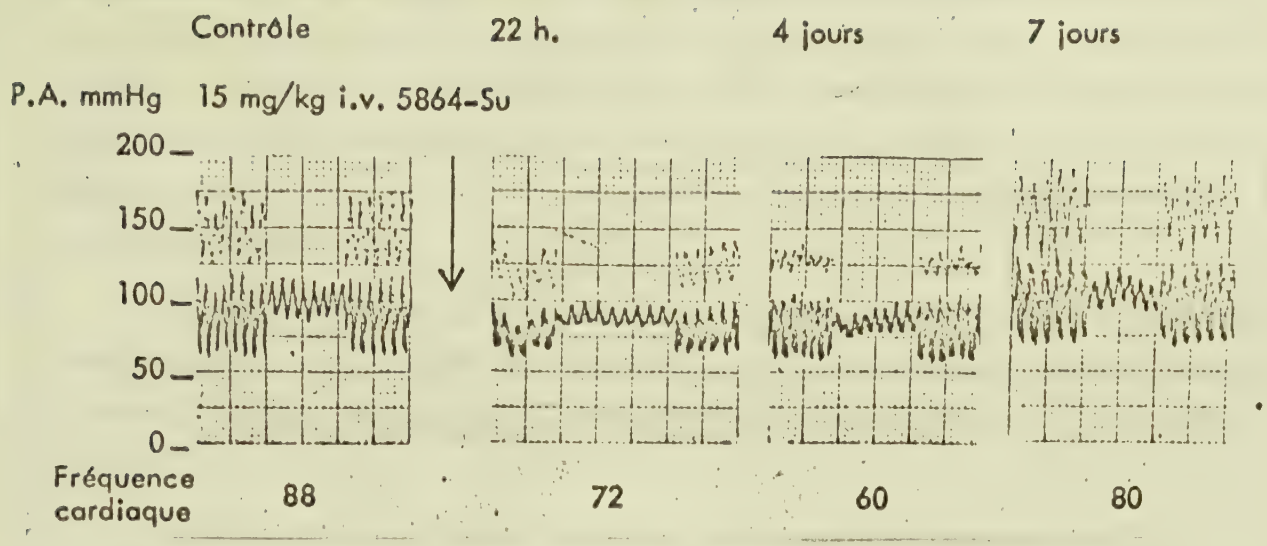


Fig. 1 : Effet du produit Ciba 5864-Su. chez le chien normal non-narcotisé.

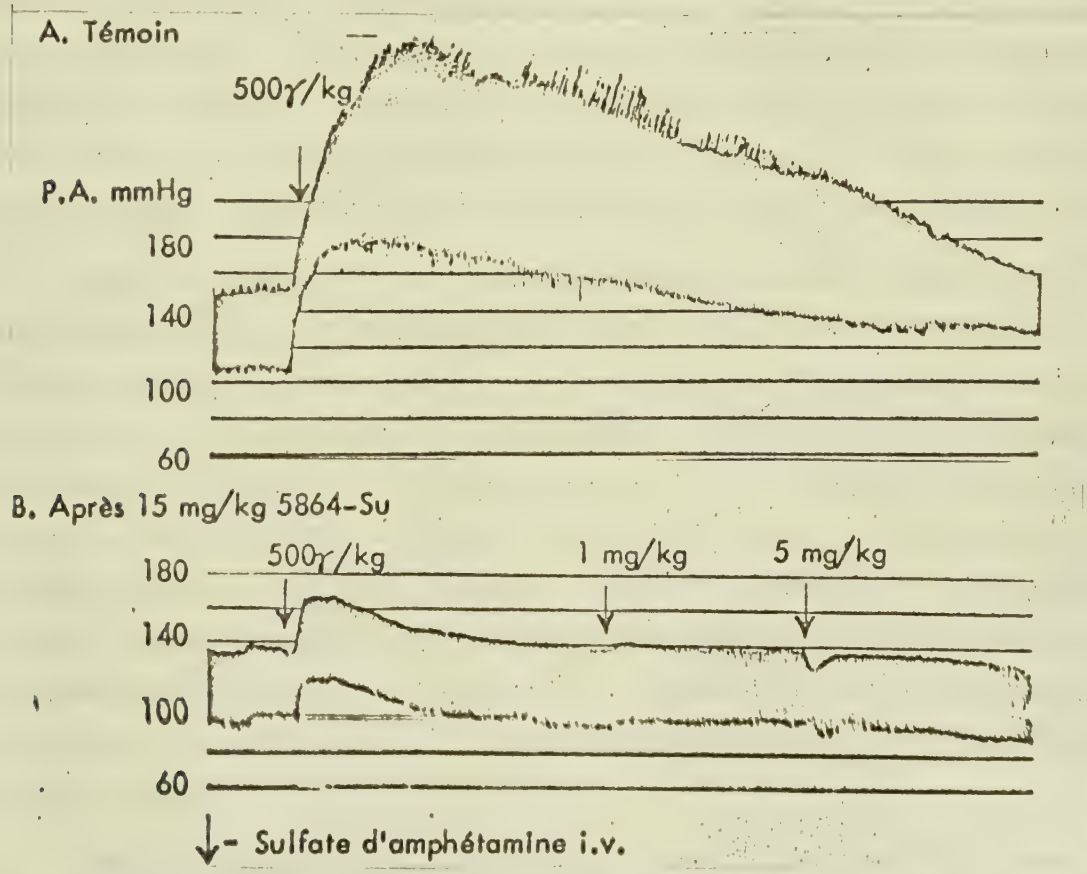


Fig. 2 : Effet du produit Ciba 5864-Su. sur l'action hypertensive de l'amphétamine.

voie intra-veineuse une chute de la pression systolique et diastolique avec une diminution de l'amplitude. Ici également, l'effet anti-hypertensif dure environ une semaine (Figure 4). Les réactions hypertensives qui peuvent être provoquées chez les animaux narcotisés par des stimulations exogènes de nature diverse sont supprimées ou même inversées par la guanéthidine.

Il est à noter que dans les deux formes d'hypertension artérielle expérimentale, on observe en même temps que l'abaissement de la pression artérielle, une tendance à la bradycardie et un pincement de la différentielle.

L'effet bradycardisant apparait très net sur les figures I, 3 et 4.

Sur la figure I : expérience de Maxwell, Plummer et Coll., après administration I.V. de guanéthidine chez le chien normal non narcotisé, on constate que la fréquence cardiaque de 88/mn avant l'injection se ralentit à 72/mn au bout de 22 heures et à 60/mn au bout de 4 jours. Elle revient néanmoins à 80/mn au bout de 8 jours. L'effet bradycardisant s'épuise comme l'effet hypotenseur au bout d'une semaine environ.

Sur la figure 3 : expérience de Maxwell & Coll. concernant l'administration I.V. de guanéthidine chez le chien non narcotisé et atteint d'hypertension rénale, on constate une fréquence cardiaque de 80/mn avant l'injection, une accélération initiale de la fréquence cardiaque à 120/mn à la 6e heure puis un ralentissement progressif à 88/mn à la 24e heure, à 72/mn au bout de 2 jours, à 80/mn au bout de 3 et 6 jours et encore à 76/mn au bout de 13 jours. La durée plus longue (deux semaines) de l'effet bradycardisant peut s'expliquer vraisemblablement par la lenteur de l'élimination de la guanéthidine circulante, conséquence de l'imperméabilité rénale créée par la méthode de Goldblatt.

Sur la figure 4 : expérience de Maxwell, Mull & Coll. concernant l'administration I.V. de guanéthidine chez le chien non narcotisé

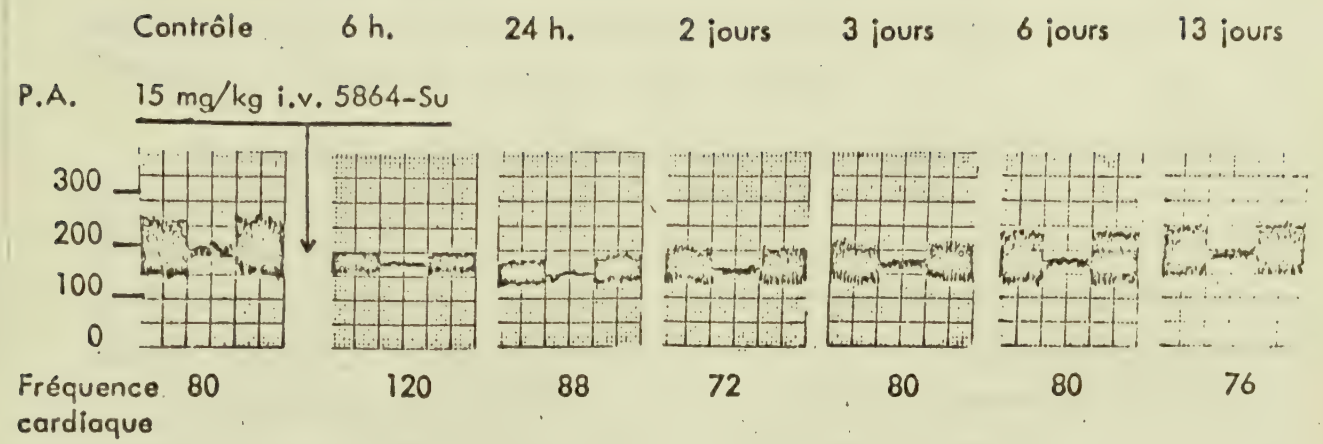


Fig. 3 : Effet du produit 5864-Su. dans l'hypertension rénale du chien (méthode de Goldblatt).

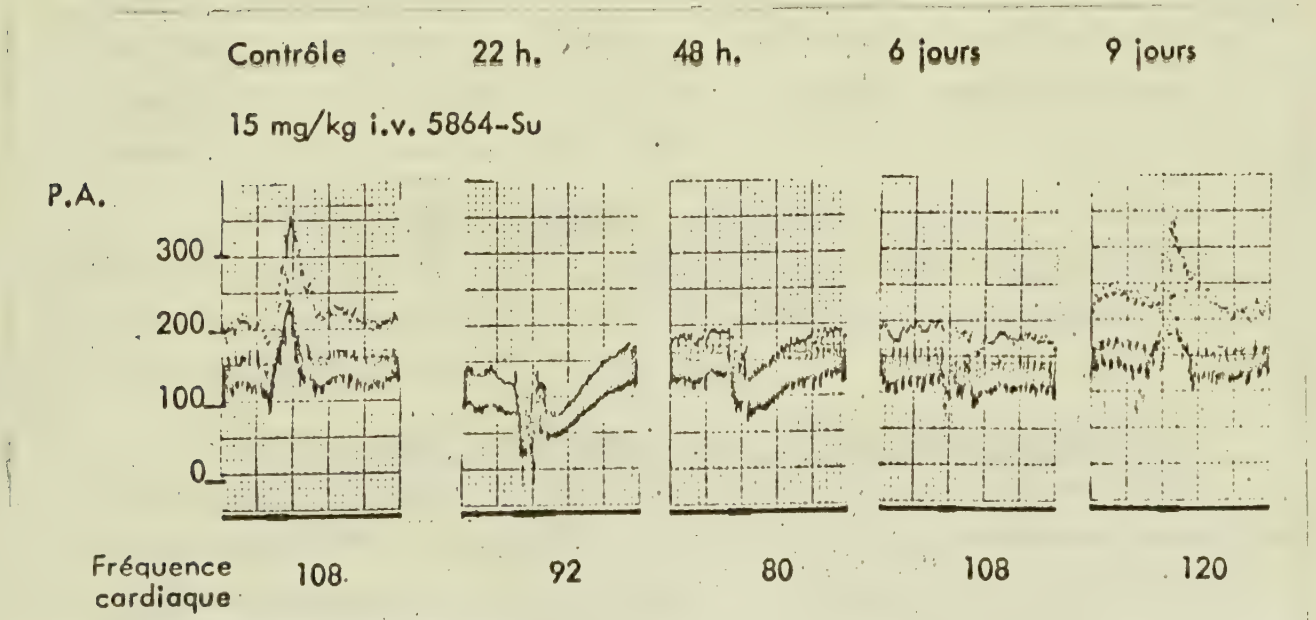


Fig. 4 : Effet du produit CIBA 5864-Su. dans l'hypertension neurogénique du chien.

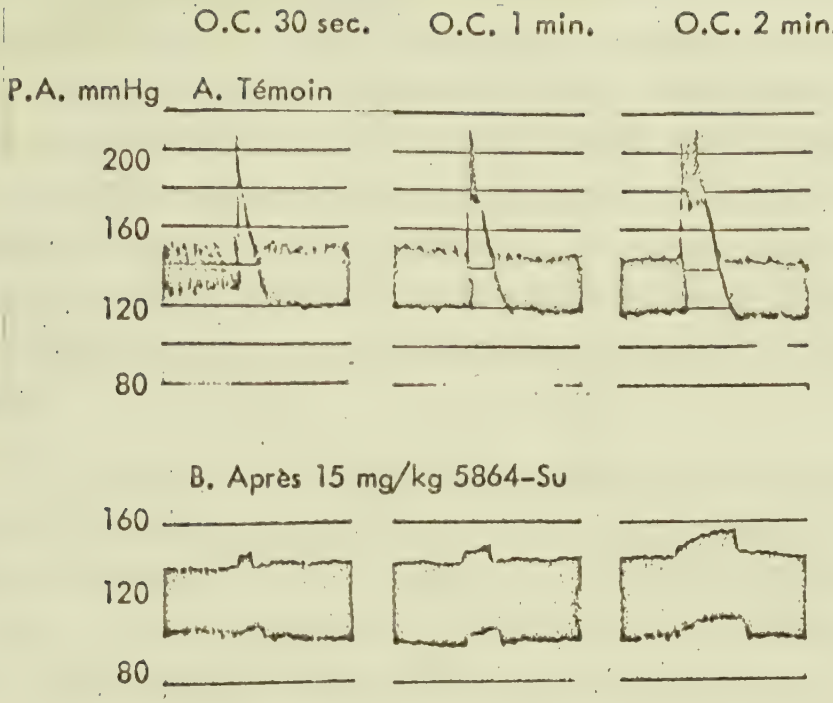
et atteint d'hypertension neurogène, on constate une fréquence cardiaque de 108/mn avant l'injection se ralentissant à 92/mn au bout de 22 heures et à 80/mn au bout de 48 heures. L'effet bradycardisant a cependant disparu au bout du 6e jour. La fréquence cardiaque est revenue à 108/mn et à 120/mn au bout de 6 et 9 jours.

5. - Action sur le réflexe à l'occlusion des carotides chez le chien narcotisé : la guanéthidine inhibe la réaction hypertensive déclenchée, chez le chien sous narcose, par une compression bilatérale de 15 secondes à 2 minutes. Cette action inhibitrice, nettement visible 45 minutes à 48 heures après l'administration de 15 mg/Kg par voie intra-veineuse de guanéthidine, est partiellement conservée dans son intensité pendant 3 à 7 jours et parfois plus (Figure 5).

6. - Action sur la membrane nictitante et sur la pupille du chien non narcotisé : 15 mg/Kg en intra-veineuse de guanéthidine déterminent après une période de latence de 6 à 16 heures un relâchement modéré ou net de la membrane nictitante. L'effet maximal persiste 3 jours environ et disparaît progressivement en 5 à 7 jours (Figure 6). Après l'injection intra-veineuse de guanéthidine on peut également observer une mydriase transitoire mais le diamètre pupillaire et le pouvoir d'accomodation sont cependant normalisés pendant que les autres effets du produit persistent encore.

7. - Action sur la membrane nictitante du chat : de même que chez le chien on note un net relâchement de la membrane nictitante après une période de latence de 6 à 10 heures. Ici également, l'effet persiste encore au bout de 2 à 3 jours.

b) .- Effets de la guanéthidine lors d'administration orale : l'absorption per os de guanéthidine à des doses variant de 30 à 60 mg/Kg diminue la pression artérielle des chiens hypertendus chroniques, la chute tensionnelle étant cependant plus marquée pour les hypertendus neurogènes que pour les hypertendus rénaux. Les autres effets décrits précédemment peuvent être également démontrés après des doses orales.



O.C. = Occlusion bilatérale des carotides communes

Fig. 5: Effet du produit CIBA 5864-Su. sur le réflexe hypertensem sino-carotidien.

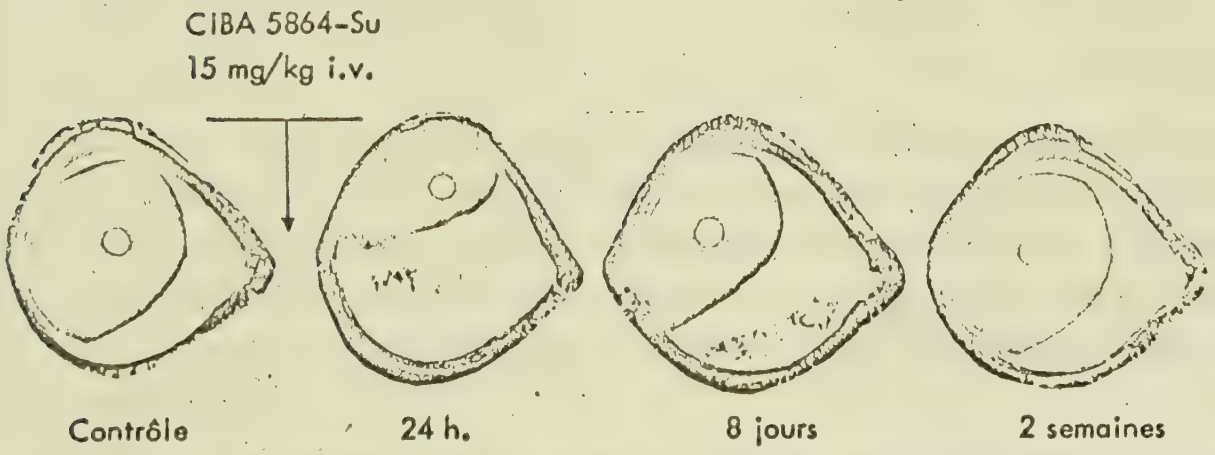


Fig. 6: Action du produit CIBA 5864-Su. sur la membrane nictitante du chien non-narcotisé.

c) .- Mécanisme d'action : l'inhibition du réflexe à l'occlusion des carotides chez le chien montre que la guanéthidine exerce une action inhibitrice sur le système nerveux sympathique. Le point d'action de cette substance peut donc se trouver en un point quelconque de l'arc réflexe entre le sinus carotidien et la couche musculaire des vaisseaux ou dans la paroi artérielle elle-même. Comme la guanéthidine provoque un relâchement de la membrane nictitante du chien et du chat, il est probable que la partie afférente de l'arc réflexe n'est pas touchée.

I .- Effet sur la réaction musculaire lisse après noradrénaline : pour exclure que la guanéthidine ait un effet adrénolytique au sens usuel, des études ont été faites sur la réaction du système artériel et de la membrane nictitante à l'injection de noradrénaline avant et après administration de guanéthidine. Quarante huit heures après administration préalable de 15 mg/Kg du guanéthidine, l'hypertension artérielle produite chez le chien par 4 microgrammes/Kg de noradrénaline est renforcée.

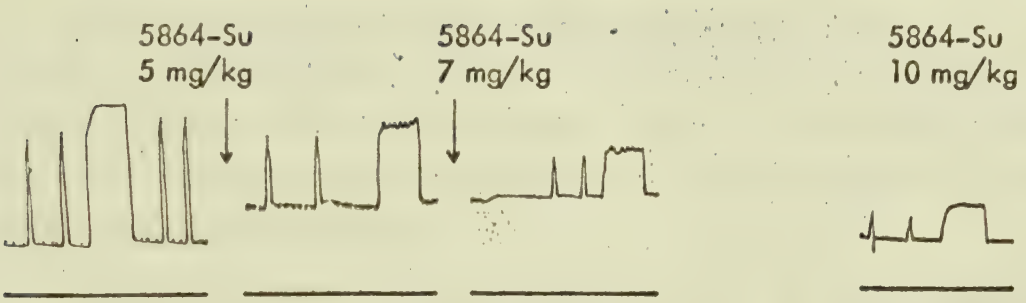
Trois à quarante huit heures après l'administration de 5 à 15 mg/Kg de guanéthidine à 12 chats, l'administration intra-veineuse de 4 micro-grammes/Kg de noradrénaline produisit une nette contraction de la membrane nictitante. Chez des animaux non traités, la même dose de noradrénaline eut un effet nul ou minime sur la membrane nictitante.

2 .- Action sur les nerfs sympathiques efférents : chez le chat la contraction de la membrane nictitante produite par la stimulation pré-ganglionnaire du sympathique cervical est bloquée par 5 à 10 mg/Kg de guanéthidine par voie intra-veineuse. La guanéthidine bloque donc la transmission des influx au niveau des fibres sympathiques efférentes (Figure 7).

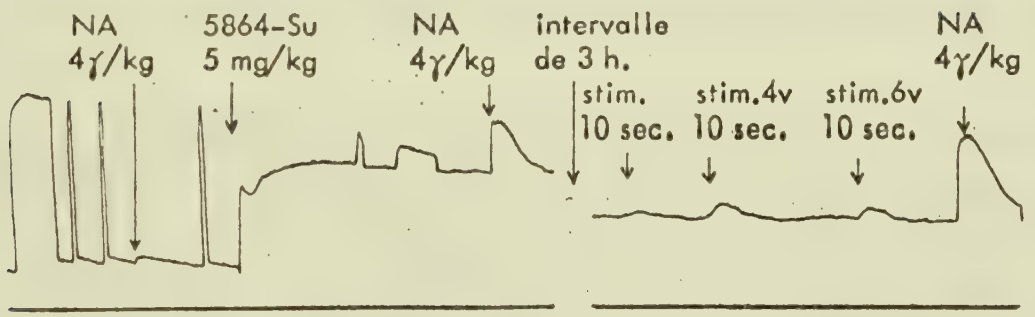
3 .- Action sur la condustion pré et post-ganglionnaire et la transmission intra-ganglionnaire : après injection intra-veineuse de 5 à 10 mg/Kg de guanéthidine, les potentiels d'action post-ganglionnaires disparaissent tout d'abord totalement pour réapparaître au

A. Dose isolée

B. Trois jours après



C. Dose isolée



Contractions produites par stimulation électrique préganglionnaire pendant 10 sec. et 2 min.

Injections i.v.

NA = Noradrénaline

Fig. 1: Action du produit CIBA 5864-Su sur la contraction de la membrane nictitante du chien.

bout de 15 à 30 minutes. Si les animaux sont traités quarante huit heures auparavant par 10 à 15 mg/Kg de guanéthidine par voie intra-veineuse, l'excitation pré-ganglionnaire ne produit pas de modification des potentiels d'action post-ganglionnaire. Il résulte de ces constatations que la guanéthidine, à l'exception d'un court moment immédiatement après son administration, n'agit pas sur la conduction pré ou post-ganglionnaire ni sur la transmission intra-ganglionnaire.

4 .- Action sur les nerfs parasympathiques efférents : après vagotomie, l'inhibition cardiaque produite par la stimulation électrique du bout périphérique du vague n'est pas influencée par 15 mg/Kg par voie intra-veineuse de guanéthidine, sauf pendant les premières heures après l'injection.

Il résulte de ces expériences qu'à part un court moment initial, la guanéthidine n'inhibe pas l'activité du système parasympathique alors qu'on observe en même temps une inhibition du système sympathique.

En conclusion de cette étude expérimentale sur des animaux de laboratoire et selon les travaux de Maxwell et Plummer, Page et Dustan, Richardson et Wyso, Frohlich et Freis, nous pouvons dire que la guanéthidine possède des propriétés anti-hypertensives dûes à une inhibition du système sympathique comparables à celles des ganglioplégiques dont les effets secondaires marqués sont dûs à une inhibition associée du système parasympathique que ne réalise pas la guanéthidine qui reste un sympathoplégique pur. L'action bradycardisante de la guanéthidine est en général parallèle à l'effet hypotenseur et à peu près de même durée.

5 .- Effets secondaires et toxicité : immédiatement après l'injection intra-veineuse de 15 mg/Kg de guanéthidine, on peut observer chez le chien non narcotisé, une respiration accélérée, de la pilo-érection et occasionnellement des vomissements et des diarrhées. Ces symptômes disparaissent en général très rapidement. Quant aux effets toxiques de la guanéthidine chez le rat et le chien, ils

sont pratiquement négligeables.

Dans le même esprit, l'effet bradycardisant est obtenu par des doses moyennes d'activité pharmacologique et non pas pour des doses toxiques.

II° .- ETUDES FAITES EN CLINIQUE HUMAINE :

De nombreuses études de la guanéthidine ont ensuite été faites en clinique humaine. Cependant ces études concernent avant tout l'effet hypotenseur alors que les études cliniques sur l'effet bradycardisant ont été beaucoup plus rares.

Après injection intra-veineuse de 0,5 mg/Kg chez l'homme normal ou hypertendu, Richardson et Wyso observent une phase hypertensive qui commence 6 à 8 minutes après l'administration, puis une phase hypotensive qui débute 1 heure après l'injection, est maximale après 4 à 6 heures et dure 1 ou 2 jours. La chute de la tension artérielle est d'autant plus marquée que la tension initiale est plus élevée.

Pour Finnerty et Coll., l'administration intra-veineuse de guanéthidine chez l'hypertendu détermine :

- une hausse transitoire de la pression artérielle pendant 1 ou 2 minutes,
- une légère chute de pression (5 à 8 %) pendant 80 à 130 minutes,
- une chute plus marquée débutant de la 120 à la 180° minute,

la pression artérielle revient alors à son niveau initial en 3 à 96 heures. De l'hypotension orthostatique survient de la 3e à la 20e minute.

Lichtlen et Coll. constatent après injection intra-veineuse de 10 à 30 mg/de guanéthidine chez des hypertendus et des sujets normaux, une chute significative de la pression artérielle survenant 2 à 5 minutes après l'injection.

Quant à Imhof et Coll. ils n'enregistrent d'hypertension, après injection intra-veineuse de guanéthidine, que chez les malades ayant

reçu un traitement préalable per os.

Comme chez l'animal, la guanéthidine détermine une bradycardie après une tachycardie initiale (Richardson et Wyso, 1960 ; Finnerty & Coll. 1960). Le débit cardiaque est diminué pendant la phase hypotensive (Richardson et Wyso, 1960 ; Richardson et Magee, 1960).

Cependant, au cours du traitement per os la tachycardie et l'élévation initiale de la pression artérielle ne sont pas observés (J. CARLIER, L. HUMBLET et J. MAUHIN).

Comme chez l'animal, la guanéthidine sensibilise ces effets presseurs de la noradrénaline pour Maxwell (1960), Imhol et Coll. (1960).

Pour Kirkendall et Coll. (1960), la réponse à la noradrénaline est maintenue ou augmentée, celle à l'éphédrine maintenue ou diminuée. Pour Lichtlen & Coll. (1960) la réponse à l'adrénaline et à l'angiotensine n'est pas modifiée après une injection intra-veineuse.

D'après toutes ces études, il en ressort que la guanéthidine est un hypotenseur très actif et à effet remarquablement prolongé (Richardson).

La guanéthidine est capable d'assurer une sympathectomie chimique beaucoup plus efficace que ne pourrait jamais le faire une intervention chirurgicale car elle bloque tous les filets sympathiques. De part sa nature même, "la sympathectomie chimique" produite par la guanéthidine n'est pas un état irréversible et donne ainsi la possibilité au médecin de modifier le degré et la durée de l'effet selon les besoins individuels du malade (Plummer 1960).

Quant à la posologie, en tant que médicament hypotenseur, la dose quotidienne nécessaire est en général de 30 à 60 mg, dose que l'on atteindra progressivement en augmentant chaque semaine de 10 mg la dose initiale.

- Effets secondaires et tolérance.

Nombreux ont été les auteurs qui ont signalés dans les effets secondaires de la guanéthidine, la bradycardie...

(Maxwell, Plummer et Coll. ; Page et Dustan ; Leishman, Mathews et Smith dès 1959 ; de la Barreda et Coll. ; Bartorelli Reuse et Bergman ; Taylor et Donald en 1960 ; Bricaud et Coll.; Gaffney, Cooper et Braunwald ; Gifford, shirger et Coll. ; Kelly et Coll. ; Lewis ; Roy ;Sasamoto en 1961 ; Monier ; Klapper et Richard, Shirger et Gifford en 1962 etc...).

D'autres effets ont également été signalés :

- hypotension orthostatique,
- épisodes diarrhéiques cédant à l'administration d'atropine,
- ptosis,
- nausées,
- stimulation du péristaltisme intestinal,
- retard à l'éjaculation.

Tous ces symptômes résultant d'une discrète excitation parasympathique libéré du fait de l'inhibition du sympathique.

Chez les sujets à fonction rénale intacte, l'étude des clearances montre parfois une discrète diminution du flux plasmatique et de la filtration glomérulaire.

× ×
×

A l'heure actuelle, les effets antihypertensifs de la guanéthidine ne sont plus à démontrer car ils sont admis par tous les auteurs ; la bradycardie par contre, considérée au début comme un effet secondaire plus ou moins indésirable comme tous les effets secondaires, nous a paru suffisamment importante et constante pour que l'on puisse concevoir l'idée de son utilisation en tant qu'agent thérapeutique bradycardisant dans le traitement des tachycardies de différentes variétés.

Nous passerons en revue cette utilisation thérapeutique de la guanéthidine comme agent bradycardisant dans :

- le traitement des tachycardies des hyperthyroïdies (chapitre II),
- le traitement des tachycardies essentielles (chapitre III),
- le traitement des autres troubles du rythme (chapitre IV).

oOo

CHAPITRE II

UTILISATION DE LA GUANETHIDINE DANS LE TRAITEMENT DES HYPERTHYROIDIES PRIMITIVES OU THERAPEUTIQUES

Depuis plusieurs années déjà, la guanéthidine a été utilisée dans le traitement de l'hyperthyroïdie au titre de sympathoplégique électif. On sait en effet, depuis les travaux de différents auteurs (Lee, Bronsky, Waldstein...) que la plus grande partie de la symptomatologie des thyrotoxicoses est dûe à l'exaltation du pouvoir des catécholamines sur les tissus, sous l'effet des doses circulantes exagérées d'hormone tyroïdienne.

Par ailleurs, et expérimentalement, des auteurs ont montré que le blocage du système nerveux sympathique suffit à faire disparaître les signes de thyrotoxicose liés à l'irritation du sympathique chez l'animal rendu hyperthyroïdien par l'administration d'extrait thyroïdien (Barker, Masao Makiuchi), alors que les symptômes liés à l'hypermétabolisme des hyperthyroïdies ne sont pas modifiés.

En clinique humaine, ces effets sympathicolytiques sont à rapprocher de ceux de la réserpine dans les mêmes conditions d'étude mais cette dernière drogue a l'inconvénient d'agir en même temps sur le système nerveux central pour le déprimer. Or, comme le mécanisme sympatholytique de la guanéthidine et de la réserpine est identique, on a envisagé de donner la préférence à la guanéthidine dans le traitement des signes sympathiques des hyperthyroïdies.

Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord envisager le cas des hyperthyroïdies provoquées expérimentalement, puis les hyperthyroïdies en clinique humaine et enfin les résultats obtenus par la guanéthidine associée aux extraits thyroïdiens dans les hypo-thyroïdies.

1° .- LES HYPERTHYROIDIES PROVOQUEES.

a) .- Au laboratoire : Harrison puis Barker et Masao Makiuchi ont étudié les réactions d'animaux de laboratoire à l'injection de thyroxine associée ou non à de la guanéthidine ou à du brétylium, qui sont tous deux des agents qui bloquent les transmissions nerveuses du système sympathique. Or, nous savons que le pouls est un des reflets le plus important du fonctionnement de la glande thyroïde (Boyd & Oliver).

Les études de ces auteurs ont porté sur six groupes d'animaux (des rats) :

- le premier groupe, servant de témoin, recevait une solution saline,
- le second recevait par voie sous cutanée 15 mg/Kg de guanéthidine,
- le troisième 15 mg/Kg de brétylium,
- le quatrième 100 microgrammes/Kg de thyroxine associés à 15 mg/Kg de guanéthidine,
- le cinquième 100 microgrammes/Kg de thyroxine associés à 15 mg/Kg de brétylium,
- le sixième enfin, 100 microgrammes/Kg de thyroxine.

Les résultats obtenus sont schématisés sur la figure 8 et sont assez significatifs.

On déduit en effet de ces résultats que la guanéthidine et le brétylium n'éliminent pas complètement les effets périphériques de la thyroxine mais qu'ils en diminuent d'une façon très appréciable les réponses.

b) .- En clinique humaine : les expériences en clinique humaine (Gaffney & Coll.) portèrent sur des sujets volontaires, sains, et sans

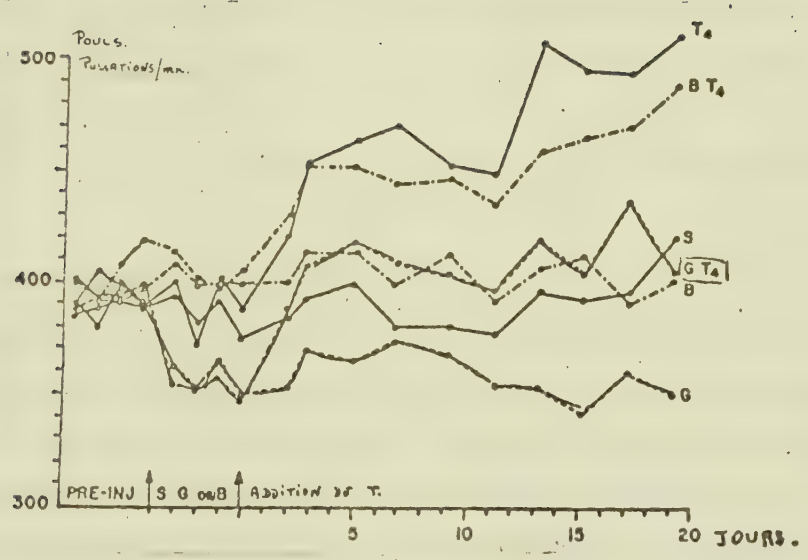


Fig. 8: Etude du pouls chez le rat après administration quotidienne par voie sous-cutanée de (S) solution saline témoin, (G) guanethidine 15 mg/Kg, (B) Bretylium 15 mg/Kg, soit seuls soit additionnés de (T_4) Thyroxine 100 µg/Kg. En abcisse: "Pré-inj." est la période témoin; après la 1ère flèche, administration de S, G ou B; après la 2e flèche addition de T_4 pendant 20 jours.

aucune manifestation cardio-vasculaire. L'observation clinique de ces sujets porta sur une durée de 2 à 3 mois. La prise du pouls était quotidienne et se faisait en position couchée puis debout pendant 3 minutes environ.

Schématiquement, cette étude peut se décomposer en cinq périodes :

- 1er période : administration de placebo,
- 2e période : les sujets recoivent 50 microgrammes/jour de tri-iodothyronine et cette dose est augmentée progressivement jusqu'à ce que le pouls et le métabolisme basal s'élèvent bien au-dessus de la normale (les doses maxima ont été de l'ordre de 350 microgrammes/jour).
- 3e période : les sujets reçoivent en plus de la tri-iodothyronine, 10 mg/jour de guanéthidine. Ces doses de guanéthidine sont alors augmentées jusqu'à ce que le pouls soit valablement diminué (les doses ont varié de 20 à 50 mg/jour).
4e période : la guanéthidine est arrêtée mais la tri-iodothyronine est poursuivie.
- 5e période : arrêt total des drogues.

Durant cette expérience, il est important de signaler que le pouls a été pris non seulement au repos mais également après des exercices physiques ; l'expérience a prouvé que la guanéthidine s'oppose ou modère l'intensité de la tachycardie consécutive à l'effort ce qui permet d'envisager son utilisation comme traitement préventif des tachycardies d'effort.

Les résultats obtenus par ces auteurs ont montré que pendant la troisème période, c'est-à-dire celle pendant laquelle les sujets recevaient d'une part de la tri-iodothyronine et d'autre part de la guanéthidine, le rythme du pouls avait considérablement diminué (Figures 9 et 10).

Par contre, la guanéthidine n'a pas eu d'effet ni sur le poids des sujets, ni sur le métabolisme basal, ni sur le taux de cholestérol sanguin, ces trois constantes biologiques étant directement liées à

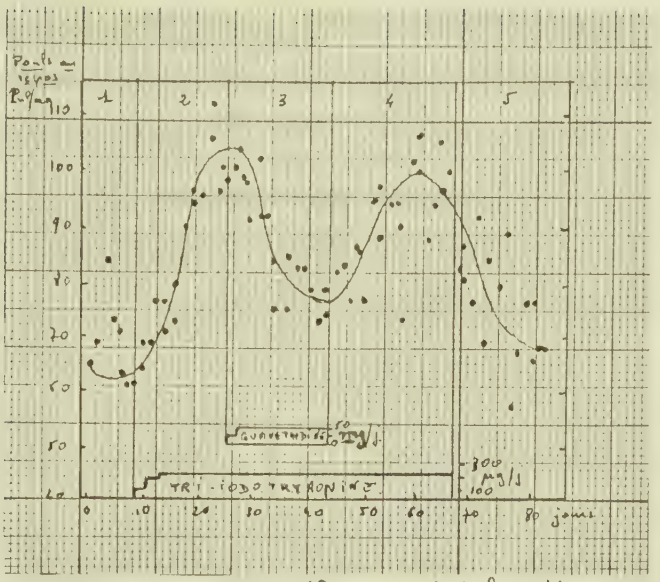


Fig. 9 : Effet de la guanethidine sur la tachycardie induite par la tri-iodothyronine. Les chiffres figurant au sommet du graphique, représentent les périodes expérimentales décrites dans le texte.

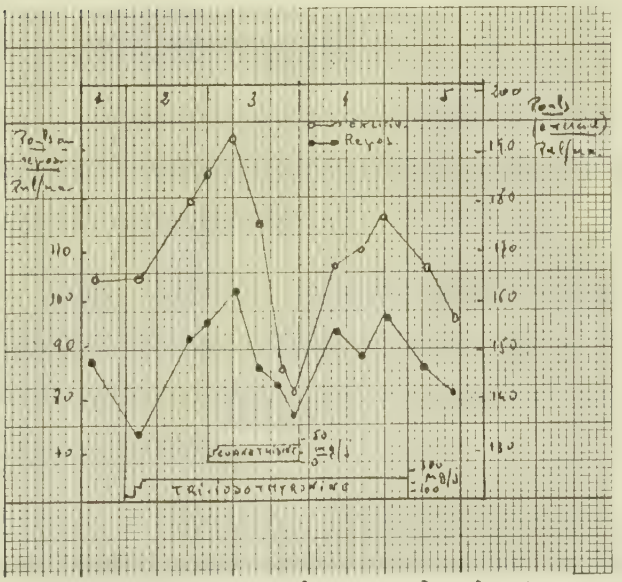


Fig. 10 : Effet de la guanethidine sur la tachycardie induite par la tri-iodothyronine (au repos et au cours d'exercice).

l'hypermétabolisme provoqué par la tri-iodothyronine.

Dans le cadre de ces études, il faut aussi signaler que même chez des sujets euthyroïdiens, des auteurs ont montré que la guanéthidine produisait une bradycardie (Frohlich , Freis & Coll.).

En conclusion de ces travaux nous pouvons dire que la guanéthidine ralentit considérablement le pouls au cours des hyperthyroïdies. Par ailleurs, les palpitations et le tremblement sont également améliorés par cette drogue.

La contre-expérience a montré que lorsque les sujets arrêtaient volontairement leur traitement par la guanéthidine, palpitations, tremblement et surtout tachycardie réapparaissaient. Ceci permet donc de dire pour terminer que la tachycardie d'une part, les palpitations et le tremblement d'autre part, sont bien liés à l'activation du système nerveux sympathique par la libération excessive de catecholamines consécutive à l'administration d'hormone thyroïdienne, d'où l'utilisation logique de la guanéthidine dans les syndromes d'hyperthyroïdie.

II° .- LES SYNDROMES D'HYPERTHYROIDIE.

Dans le cadre de l'utilisation de la guanéthidine lors d'hyperthyroïdie, de nombreux auteurs ont, dès 1961, fait d'importantes recherches (Waldstein, Lee & Bronsky...).

En septembre 1962, Winfred Lee, Bronsky et Coll. pensaient déjà que la guanéthidine devait être utilisée comme traitement d'appoint des hyperthyroïdies associée aux médicaments neutralisant l'hypermétabolisme et aux sédatifs.

Par ailleurs, ces auteurs ont remarqué que chez un de leurs malades, porteur de fibrillation auriculaire, le rythme cardiaque était redevenu sinusal sous guanéthidine (nous reviendrons sur ce point particulier dans un chapitre ultérieur). Toutefois, si un malade devait subir une intervention chirurgicale, le traitement à base de guanéthidine devrait être interrompu 8 jours avant l'acte opératoire

pour des raisons d'anesthésie. (La guanéthidine pouvant exposer à des accidents dûs au blocage des catecholamines).

Par la suite, d'autres observations furent publiées (Goldstein, Waldstein et tout récemment Bricaire & Joly).

Les doses de guanéthidine utilisées le plus fréquemment varient de 50 à 100 mg par jour en une seule prise (nous voyons que ces doses sont nettement supérieures à celles utilisées dans le traitement des hypertensions artérielles) ; de plus, les hyperthyroïdiens possèdent une tolérance remarquable à la guanéthidine, dont les effets secondaires sont minimes malgré ces doses élevées. L'étude de Waldstein et Coll. portant sur 90 cas d'hyperthyroïdie a montré que la première réponse au traitement par la guanéthidine est la réduction de la tachycardie ; par la suite, les palpitations, les sueurs, l'hyperkinésie et le tremblement disparaissaient peu à peu. Quant aux effets secondaires dus à la guanéthidine, ils sont peu importants : hypotension orthostatique, vertiges, étourdissements, augmentation de la fréquence des selles, rarement diarrhées franches.

Au cours de ces études, aucune décompensation cardiaque n'a été observée.

La conclusion de cette étude a été que la guanéthidine était un produit très intéressant par le fait qu'elle réduisait les signes sympathiques de l'hyperthyroïdie.

Les modalités du traitement des hyperthyroïdies par la guanéthidine furent les suivantes :

- d'abord une dose unique orale quotidienne de l'ordre de 50 à 100 mg chez l'adulte,
- dose qui fut ensuite augmentée de 25 mg tous les trois jours jusqu'à obtention, soit de la disparition complète des signes cliniques, soit d'un ptosis net (action sympatholytique du produit), soit de signes nets d'hypotension orthostatique (surdosage).

Les résultats ont été obtenus en règle dans les 6 jours après le début du traitement et toujours avant la seconde semaine.

La guanéthidine n'a besoin d'être prescrite que dans les phases initiales du traitement des hyperthyroïdies. L'administration habituelle de la guanéthidine ne doit pas en général dépasser un mois. En effet, plus tard, sous l'action des médicaments spécifiques qui réduisent l'hypermétabolisme, le pouls peut se maintenir à un rythme moins accéléré malgré l'abandon de la guanéthidine.

Les incidents observés ont été assez rares et ont le plus souvent cédé à la simple réduction de dose de la guanéthidine.

En conclusion de cette partie de notre exposé nous pouvons donc dire que la guanéthidine améliore rapidement les principaux signes cliniques des thyrotoxicoses sans modifier les tests d'hyperfonctionnement thyroïdien, biologique et radio-actif.

Un fait relativement important à signaler dans l'étude de Bricaire & Joly est que la guanéthidine n'aurait pas d'action sur les tachycardies d'autres origines ce qui parait en contradiction avec certains auteurs comme nous allons le signaler par la suite.

OBSERVATIONS PERSONNELLES :

Cas N° 1 : Madame W.... Marguerite, 36 ans, est hospitalisée dans le service de Médecine de notre Maître le Docteur A. ABAZA à l'Hôpital de Villeneuve St Georges pour asthénie, amaigrissement, léger tremblement, goitre prédominant à gauche, et surtout tachycardie à 100/mn. Le diagnostic d'hyperthyroïdie est évoqué et en attendant les examens complémentaires la malade reçoit de la guanéthidine à dose croissante. (En 13 jours, du 13.5.65 au 26.5.65, la dose d'Isméline est passée de 1 à 8 comprimés par jour).

Le 19.5.65, après une prise de 4 comprimés/jour, le pouls est à 100.

Le 24.5.65,après une prise de 6 comprimés/jour, le pouls est

à 93.

Le 26.5.65, après une prise de 8 comprimés/jour, le pouls est à 84.

La malade continue à prendre 8 comprimés par jour d'Isméline et à sa sortie de l'Hôpital les doses sont diminuées de 1 comprimé par semaine pour arriver à 2 comprimés par jour pendant un mois environ.

Pendant ce temps, le bilan thyroïdien a pu être fait :

- le métabolisme basal était augmenté de 49,5 %,
- la fixation d'iode radio-actif confirmait le diagnostic d'hyperthyroïdie.

La malade est mise alors au traitement anti-thyroïdien (Lugol fort X gouttes tous les matins puis trois mois après, Phrenantol composé à raison de 3 comprimés par jour) associé à l'Isméline. Madame W... revient à la consultation du Service le 7.9.65 : elle va très bien, sa tension artérielle est à 12,5/7, cholestérol 1,35g/l et surtout son pouls est fortement ralenti : 80 pulsations/mn.

En conclusion de ce cas, nous pouvons donc dire que la guanéthidine a eu un effet nettement favorable sur les manifestations sympathiques de l'hyperthyroïdie chez notre malade.

Cas N° 2 : Mademoiselle B..... Josette, 29 ans, consulte le 9 novembre 1965 pour maux de tête, tremblement, sueurs abondantes, soif. A l'examen on note :

- légère augmentation du volume thyroïdien,
- mains humides, moites,
- amaigrissement important,
- absence d'exophtalmie mais regard brillant,
- réflexes ostéo-tendineux vifs, polycinetiques,
- tension artérielle : 16,5/9,
- tachycardie à 148/mn,
- bruits du coeur : normaux.

Dans l'attente des examens complémentaires qui vont venir étayer le diagnostic, la malade reçoit : 2 comprimés d'Isméline par jour pendant 15 jours à dater du 9.11.65.

Le 23.11.65, la malade est revenue à la consultation ; elle dit qu'elle se sent mieux du point de vue rythme cardiaque. A l'examen : tension artérielle 15,5/8 (debout) et 15,5/7 (couchée); pouls un peu ralenti : 110-115/minute.

Examens paracliniques : cholestérol : 1,54 gr/l,
iode protéique : 11,2 microgrammes/100 ml,
gammagraphie : hyperplasie globale de la glande thyroïde,
métabolisme basal : + 48,2 %.

La dose d'Isméline est alors progressivement augmentée de 1 comprimé tous les 3 jours jusqu'à 4 comprimés par jour.

Le 30.11.65, le pouls est ralenti à 90.100/mn et le traitement anti-thyroïdien spécifique est entrepris. (Propyl Thiouracile 6 comprimés par jour ; Thyroxine à 1/2 mg : 1 comprimé par jour 3 fois par semaine et Librium 10 mg : 1 comprimé le soir). La malade est suivie régulièrement depuis cette date mais l'arrêt de l'Isméline a été pratiqué le 30 novembre 1965 sans aucun incident signalé par la malade. Le pouls se maintenant désormais à 90-100 pulsations environ/mn.

Cette observation confirme donc ce que nous savions déjà concernant les rapports entre guanéthidine et hyperthyroïdie, et vérifie en même temps la notion qu'une fois l'effet bradycardisant obtenu par l'administration initiale de ce médicament, la bradycardie se maintient par la suite malgré son abandon grâce à l'installation progressive des effets du traitement anti-thyroïdien de base.

III° .- <u>LA GUANETHIDINE AU COURS DE L'HYPOTHYROIDIE TRAITEE PAR LES EXTRAITS THYROIDIENS</u>.

Récemment, MM. Bricaire & Joly ont employé la guanéthidine pour

assurer la prévention des effets secondaires de l'extrait thyroïdien, à craindre lors du traitement d'équilibration de certains myxoedèmes où l'effet néfaste des hormones thyroïdiennes est à redouter particulièrement dans le domaine cardio-vasculaire.

Leur étude a porté sur 25 cas et les doses de guanéthidine employées ont oscillé entre 10 et 40 mg/jour (en moyenne 15 mg/jour pendant plusieurs semaines ou mois).

Les résultats ont paru encourageant, car dans la majeure partie des cas, les effets nocifs de l'extrait thyroïdien ont été notablement atténués, voir supprimés.

Les malades étudiés étaient ou non porteurs de coronarites et les résultats ont été assez concordants.

Dans les cas de myxoedèmes sans coronarite (11 malades), les auteurs ont observé 9 très bons résultats (pas d'accélération du rythme cardiaque, la tension artérielle est restée stable, l'électrocardiogramme s'est amélioré ou s'est normalisé). Deux échecs ont cependant été observés.

Dans les cas des myxoedémateux porteurs de coronarite (14 malades), ces auteurs ont observé 13 cas de bons résultats. Absence de crise angineuse malgré l'administration de l'extrait thyroïdien dans 8 cas ; crises rares dans 2 cas ; syndromes angineux améliorés dans 3 cas ; signes électriques normalisés dans 7 cas et améliorés dans 6 cas.

Dans le même groupe de cas, les auteurs ont noté que deux malades porteurs d'extra-systoles étaient considérablement améliorés (cédation des extra-systoles) par l'administration de guanéthidine.

Les auteurs n'ont d'ailleurs jamais vu apparaitre de signe d'insuffisance cardiaque au cours des traitements prolongés par la guanéthidine. Ce risque d'insuffisance cardiaque qui avait été signalé par Gaffney & Dollery ne semble donc pas important du fait des faibles doses employées dans ce traitement.

Le rôle de la guanéthidine serait donc, pour Bricaire et Joly, de combattre l'effet nocif de l'extrait thyroïdien en empêchant tout particulièrement l'accélération du rythme cardiaque.

En conclusion de ce chapitre, nous pouvons donc dire que la guanéthidine est un produit très intéressant par le fait qu'elle permet de traiter non seulement les manifestations sympathiques de l'hyperthyroïdie mais qu'également elle peut permettre un traitement préventif des effets nocifs de l'extrait thyroïdien.

Or, étant donné que la tachycardie de l'hyperthyroïdie est due à des manifestations d'irritation du système nerveux sympathique, il nous est donc possible d'envisager une nouvelle application thérapeutique de la guanéthidine dans le traitement des dystonies neuro-végétatives à tendance hypersympathicotonique ; ceci va d'ailleurs constituer le chapitre suivant.

o

o o

CHAPITRE III

UTILISATION DE LA GUANETHIDINE DANS LE TRAITEMENT DES TACHYCARDIES SINUSALES SYMPTOMATIQUES MAIS NON LIEES A L'HYPERTHYROIDIE

Dans ce troisième chapitre, nous allons tenter de voir s'il est possible d'envisager l'emploi de la guanéthidine dans le traitement des tachycardies par dystonie neuro-végétative hypersympathicotonique.

La tachycardie la plus expressive de ce syndrome étant la tachycardie sinusale simple, nous allons d'abord étudier rapidement cette maladie puis nous analyserons les quelques observations déjà publiées sur l'utilisation de la guanéthidine comme agent bradycardisant et nous ajouterons quelques observations personnelles.

Généralités sur la tachycardie sinusale simple :

Nous savons qu'il existe physiologiquement une tachycardie orthostatique dûe à la prééminence du système nerveux sympathique sur le parasympathique en position debout. Dans le cadre de cette tachycardie orthostatique il faut faire entrer la névrose tachycardique (ou coeur irritable ou encore tachycardie sinusale simple). Cette maladie se caractérise par une tachycardie permanente avec parfois des paroxysmes à début brusque simulant la tachycardie paroxystique. De nombreux troubles l'accompagnent: essoufflement, algies, précordiales, impression de manque d'air etc... . Il est à signaler que

parfois la tension artérielle surtout systolique est légèrement augmentée. A l'électrocardiogramme on note assez souvent une sous-dénivellation discrète de ST et un applatissement de l'onde T. Elle est souvent prise à tort pour une maladie de Basedow, bien qu'elle ne s'accompagne ni d'amaigrissement ni de goître ni d'exophtalmie. Le métabolisme basal est parfois augmenté mais revient à la normale sous barbituriques. Les tests d'hypermétabolisme sont toujours normaux. Cette névrose tachycardique, dûe à un dérèglement végétatif (hypersympathicotonie), va de pair avec une émotivité exagérée.

Classiquement le traitement de cette affection consistait en la prise de sédatifs nerveux et surtout en une psychothérapie intense.

Récemment, Brill & Coll. (1965) ont utilisé les propriétés bradycardisantes de la guanéthidine dans le traitement des tachycardies sinusales. L'étude a porté sur 5 cas que nous allons examiner rapidement afin de pouvoir en analyser les résultats.

Cas N° 1 : Femme de 60 ans, vue en août 1965 pour palpitations et douleurs sous-sternales durant depuis 2 à 3 ans. La Digitaline n'a eu aucun effet.

A l'examen :

- tachycardie régulière à 110-120/mn,
- coeur normal,
- tension artérielle 17/9,
- glande thyroïde non palpable et absence de signes d'hyperthyroïdie,
- le reste de l'examen est normal.

A l'électrocardiogramme :

- tachycardie sinusale avec ST sous dénivellé.

A cette époque la malade est traitée (repos, régime desodé, etc..) mais en vain. Neuf mois plus tard la malade se plaint toujours de

palpitations et à l'électrocardiogramme on note une tachycardie à 130 avec une légère dénivellation du segment ST. La malade est suivie pendant 8 ans et le rythme cardiaque le plus bas observé pendant cette période a été de 90 pulsations/mn (en moyenne 110-130 pulsations/mn).

Le 28 août 1961, nouvelle crise avec palpitations, oppression thoracique.

A l'examen général : rien de particulier à signaler, tension artérielle : 18,5/9,5 ; à l'E.C.G. on note une tachycardie sinusale à 110 pulsations/mn et un segment ST déprimé. La malade est alors traitée par des anti-hypertensifs ainsi que par des préparations à base de nitrites (Isordil). Pendant les 2 années suivantes, la T.A. est à 15,5/17 pour la maxima et à 8/9 pour la minima. Le rythme cardiaque est à 90-100. Les symptômes subjectifs furent améliorés momentanément mais le 12 août 1963, nouvelles crises de palpitations et douleurs précordiales. A l'examen : tachycardie à 120 et T.A. à 17/9 . L'E.C.G. révèle une tachycardie sinusale et un segment ST déprimé (un petit infarctus ayant été soupçonné, mais les examens complémentaires entrepris n'ont rien révélé). C'est alors que les auteurs administrèrent d'abord 20 mg le premier jour, puis 10 mg par la suite de guanéthidine. Les résultats furent saisissants. Quarante huit heures après le début du traitement les résultats étaient très valables. Un mois plus tard la malade ne se plaignait plus d'aucun symptôme (Figures 11 et 12).

CAS N° 2 : Femme de 62 ans, se plaint de palpitations et d'un rythme cardiaque irrégulier depuis plusieurs mois. A été digitalisée en vain. Vue pour la première fois le 17 mars 1964. A l'examen : on note un coeur légèrement augmenté de volume; rythme cardiaque rapide et irrégulier ; à l'auscultation léger murmure systolique, T.A. 16/10 ; absence de signe d'insuffisance cardiaque. A l'E.C.G. : tachycardie sinusale avec quelques extra-systoles ventriculaires et auriculaires, le segment ST est à la limite de la normale ; le rythme ventriculaire est de 140/mn.

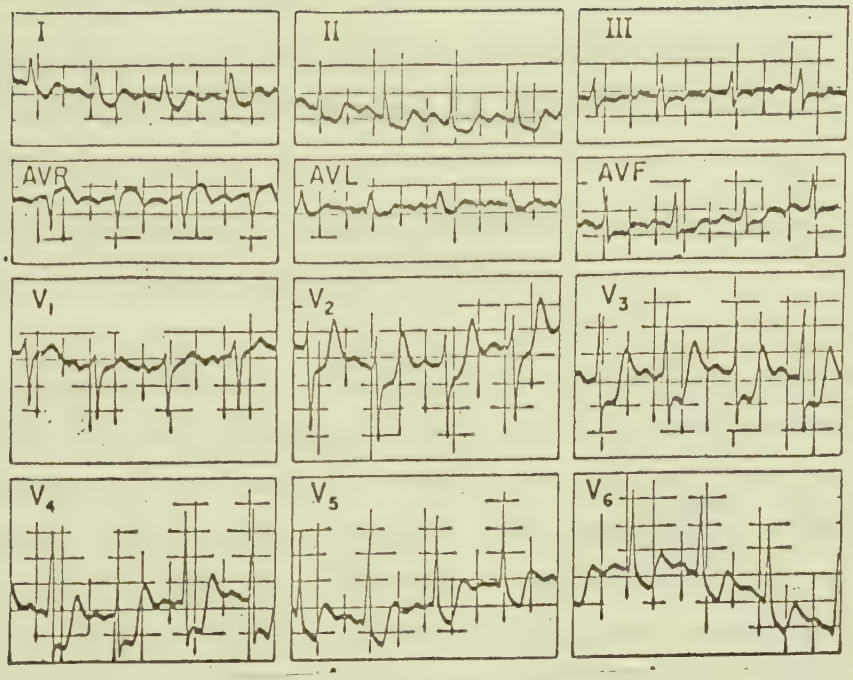


Fig. 11 : Cas n° 1. 12 Août 1963.

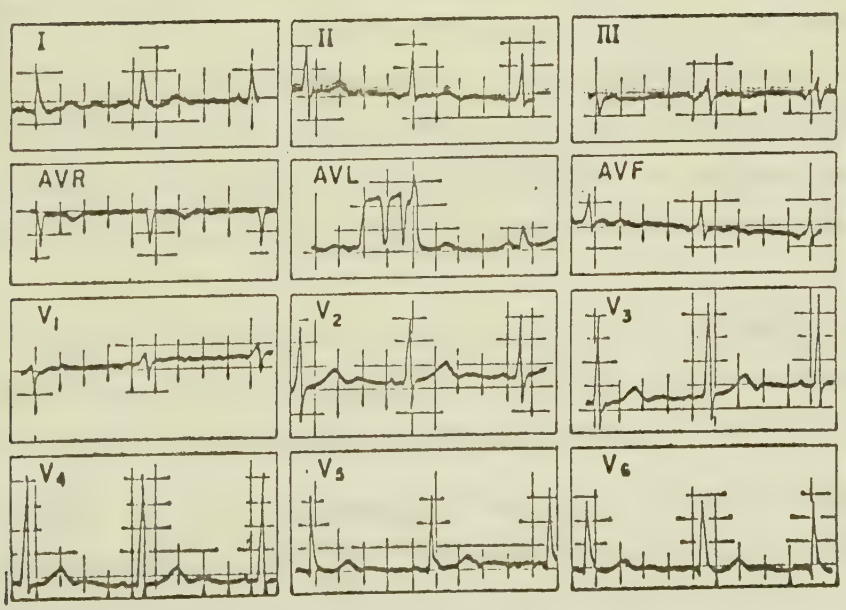


Fig. 12 : Cas n° 1. 16 Septembre 1963.

Traitement proposé : 20 mg de guanéthidine le 1er jour puis 10 mg par jour, les jours suivants.

Au bout de 3 jours, disparition des palpitations et de l'anxiété. A l'E.C.G. pratiqué deux jours après le début du traitement, le rythme est à 80/mn et le tracé n'est pas modifié.

Un mois plus tard, le rythme cardiaque est toujours à 80/mn et le segment ST est redevu normal à l'E.C.G.

CAS N° 3 : Homme de 70 ans, diabétique, se plaint de palpitations et irrégularités du rythme cardiaque depuis 7 ans. A reçu en vain : quinidine, digitaline. A l'examen : homme bien portant, pas de signes d'insuffisance ventriculaire, T.A. à 14/8, coeur normal mais rythme irrégulier de 105 à 140 pulsations/mn. A l'E.C.G. : tachycardie avec rythme passant de 100 à 150 contractions/mn. Pendant la période relativement lente (voir Figure 13 : VI - V2 - V5) le mécanisme fut celui d'une tachycardie sinusale. Sur d'autres dérivations (Voir Figure 13 : V4 par exemple) le mécanisme est voisin de celui d'une tachycardie auriculaire avec bloc. Malgré les lambeaux de tachycardie auriculaire avec bloc, la digitaline ne fut pas supprimée mais associée à 20 mg puis 10 mg/jour de guanéthidine. Une amélioration fut notée 48 heures après le début du traitement et 13 jours après le malade déclarait : "ne s'être jamais senti aussi bien depuis très longtemps". Le rythme cardiaque était redevenu régulier et le pouls était à 66 pulsations/mn.

CAS N° 4 : Femme de 72 ans, traitée pour douleurs articulaires, hypertension artérielle, crise d'angor (2 infarctus dans les antécédants) et épisode de lésion vasculaire cérébrale gauche. T.A. 17/10.

En octobre 1962 : tachycardie sinusale à 90/mn (en règle 105-120) traitée pendant 18 mois par diverses drogues (cogentine, réserpine, pronestyl, digitaline) mais sans aucun résultat. La malade est alors mise sous guanéthidine à raison de 10 mg/jour : au bout de 10 jours de traitement le rythme cardiaque est à 90/mn. Les doses de

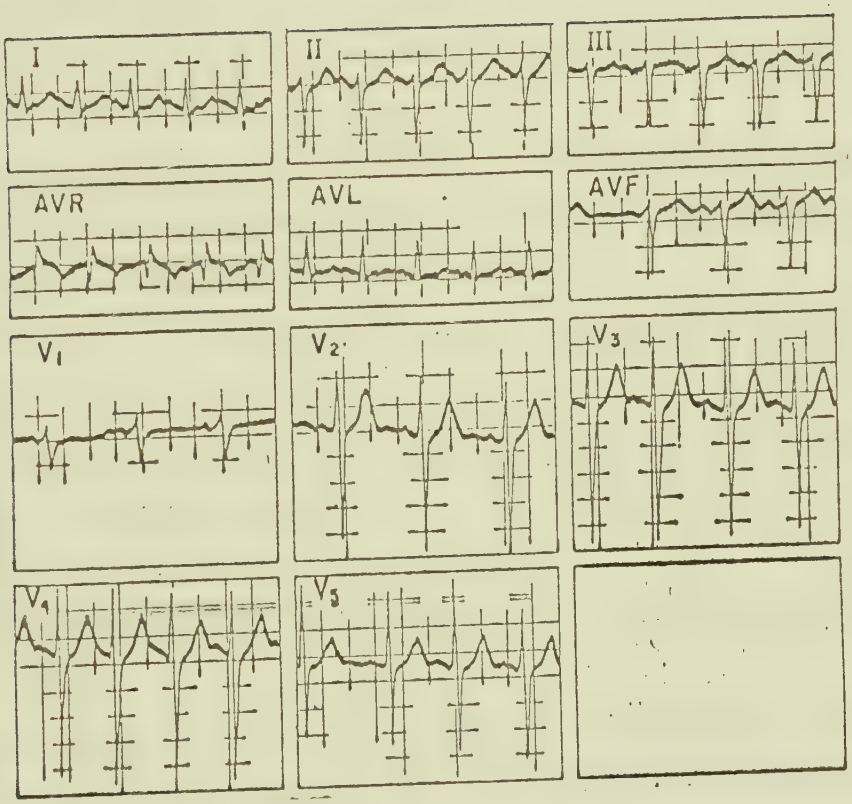


Fig. 13 : Cas n° 3. 17 Juin 1964.

guanéthidine sont alors progressivement augmentées jusqu'à 50mg/jour. Deux mois plus tard le rythme cardiaque est à 78 contractions/mn. Par la suite les doses furent réduites à 12,5 mg de guanéthidine et le pouls est resté aux alentours de 75 à 85 pulsations/mn.

CAS N° 5 : Femme de 69 ans, suivie depuis 30 ans environ. Fièvre rhumatismale à l'âge de 10 ans (repos pendant 3 ans). Dès lors et pendant 25 ans : tachycardie (résistant à la digitaline) et absence de signes d'insuffisance cardiaque à l'examen. Hyperthyroïdie suspectée mais le diagnostic est exclu par les résultats d'examens complémentaires.

Le pouls le plus bas noté était à 90 pulsations/mn (en règle 110-130/mn). Mise sous guanéthidine à raison de 10 mg/jour pendant 1 mois, puis à 15 mg/jour pendant 1 mois.

Dès lors, le pouls est à 62-76 pulsations/mn le matin et 80-84/mn l'après-midi.

En nous appuyant sur ces observations nous pouvons donc dire que la guanéthidine à faible dose : 10 à 20 mg/jour est un agent important dans le contrôle des tachycardies sinusales. Les effets secondaires habituels de cette drogue n'ont pas été observés par Brill & Coll.

Nous basant sur ces études, nous avons également pu observer quelques résultats favorables, dûs à la guanéthidine, dans le cas des tachycardies sinusales.

CAS N° 1 : Madame G.....âgée de 52 ans. A l'examen : T.A. 17/9,5 tachycardie permanente à 90 contractions/mn. Absence d'hyperthyroïdie.

Mise sous guanéthidine à raison de 20 mg/jour le 1er jour puis 10 mg/jour ensuite. Au bout d'un mois, la T.A. est à 16/8,5 et le pouls est à 70 pulsations/mn (le pouls est passé de semaine en semaine à 80. 78. 70 puis enfin 67 pulsations par minute le matin et 89. 73.73.

70. pulsations/mn le soir).

CAS N° 2 : Mademoiselle G.... 29 ans. Depuis longtemps, essoufflement d'effort l'empêchant de monter pentes et escaliers. Maigre, émotive. Absence de goître et d'exophtalmie. Tachycardie sinusale habituelle à 110-115/mn passant à 130-140 après un pas de gymnastique. Tension artérielle de 11/6. Absence de signes d'hyperthyroïdie car frileuse avec mains tremblantes légèrement violacées et froides. Auscultation cardiaque normale. Artères périphériques souples. A la scopie, coeur de petit volume, en goutte, vertical. E.C.G. montrant une tachycardie sinusale simple.

Mise à Isméline : deux comprimés avant le petit déjeuner le premier jour, puis 1 comprimé par jour pendant 1 mois. Effets remarquables du traitement qui ralentit le pouls à 110. 100. 90. 85. pulsations/mn de semaine en semaine respectivement. Deux mois après l'arrêt de l'Isméline, l'effet bradycardisant se maintient, le coeur battant à 80. 90/mn. Fait capital, il n'existe plus d'essoufflement neurotonique d'effort et la jeune personne peut encore monter sans aucune gêne les escaliers et les pentes.

CAS N° 3 : Madame L...., 77 ans. Vue le 31 octobre 1965 pour crises de tachycardie fréquentes. Diabétique mais bien équilibrée. A l'examen : pouls à 130, tension artérielle 16/9. Auscultation cardiaque normale, artères périphériques bien perçues, pas d'oedème ; foie douloureux mais pas de reflux hépato-jugulaire. Bilan thyroïdien normal. A l'E.C.G. : tachycardie sinusale à 100/mn et bloc complet droit.

Mise sous Isméline : 2 comprimés le premier jour puis 1 comprimé les jours suivants. Le pouls se ralentit à 84. 80. 78.72/mn de semaine en semaine. La malade quitte le service le 31 décembre 1965 avec un pouls oscillant entre 70 et 80 pulsations/mn. (Nous n'avons plus revu cette malade depuis cette date).

CAS N° 4 : Madame D.... Jeannine, 33 ans. Vient consulter le 14.12.65 pour asthénie, angoisse, perte de poids (12 Kg en 2 ans), a toujours chaud. A l'examen : respiration "à soupirs", discret regard tragique, corps thyroïde peu augmenté de volume ; mains chaudes, humides et tremblantes ; pouls : 90-100/minute ; T.A. 14,5/8,5 ; coeur normal ; examen général normal.

Mise à l'Isméline : 2 comprimés par jour le matin.

Les examens complémentaires ont révélé : cholestérol 2,42 g/l; iodémie protidique 8 γ/100cc ; test de fixation d'iode radioactif normal ; scintillographie normale.

Cette malade est revue le 5.2.66 ; elle va mieux,est moins angoissée. A l'examen les mains sont moins humides et moins tremblantes ; T.A.: 13/7 ; pouls : 80-84/mn. On constate donc un bon résultat de l'Isméline qui est alors arrêtée.

CAS N° 5 :Monsieur N.... Samuel, 54 ans. Sujet nerveux, "s'il y pense" sensations douloureuses thoraciques gauches. Essoufflé à la montée des escaliers ; T.A. à 18-19 depuis 1 an. A l'examen le 29.11.1965 : T.A. 18/8,5 ; pouls 110-120/mn ; mains froides ; absence de signes cliniques d'hyperthyroïdie ; E.C.G. : tracé normal, rythme à 115/mn.

Mis à ISMELINE : 2 comprimés/jour le matin.

Examens complémentaires : cholestérol 2,10 g/l ; fond d'oeil normal.

Le 12.2.66 : les médicaments n'ont été pris régulièrement que la semaine précédant la consultation. A l'examen, TA. 17,5/7,5 (couché et debout) ; pouls : 85/mn debout et 88/mn couché. L'effet de l'Isméline sur le pouls a été favorable malgré la brève durée du traitement. Le malade continue ses médicaments et est suivi régulièrement.

CAS N° 6 : Mademoiselle L.... Hélène, 27 ans. Essoufflements d'effort à la montée des escaliers et après les repas. Après une émotion "son

coeur se met à battre très vite" pendant 2 à 3 minutes. A l'examen le 7.10.1965 : aspect hyperémotif ; ni goître, ni exophtalmie mais mains chaudes et un peu humides ; examen général normal ; T.A. : 12,5/6,5 ; pouls : 96-100/mn ; E.C.G. : tracé normal avec un rythme à 90-100/mn.

Mise à ISMELINE : 1 comprimé tous les matins pendant 1 mois.

Examens complémentaires : Fixation d'iode radioactif normale ; scintigraphie subnormale.

Le 11.12.1965 : la malade a arrêté son traitement au bout d'un mois ; pendant le traitement, le coeur s'était nettement ralenti ; les essoufflements avaient pratiquement disparu. Depuis l'arrêt de l'Isméline, la malade est un peu essoufflée (mais beaucoup moins qu'avant le traitement). A l'examen : beaucoup plus calme, souriante ; pouls : 84/mn ; T.A. : 13/6,5.

Reprise de l'Isméline à raison de 1 comprimé par jour pendant 20 jours par mois. Courant février, la malade signale que l'Isméline a un effet bienfaisant sur sa santé et que le rythme de son coeur semble redevenu à peu près normal.

Nous avons là encore une preuve que la guanéthidine peut être employée valablement et à faible dose (20 puis 10 mg/jour)pour une durée d'environ 1 à 2 mois dans le traitement des tachycardies sinusales ayant généralement résisté à d'autres drogues. Aucun effet secondaire néfaste du produit n'a été observé pendant ces études.

×

× ×

Il nous reste à signaler l'effet bradycardisant de la guanéthidine sur la tachycardie consécutive à l'exercice.

De nombreux auteurs (Braunwald, Taylor, Johnson, Jones & Coll.) ont étudié les effets de la guanéthidine lors d'efforts musculaires

et se sont aperçus que celle-ci améliorait considérablement le rythme cardiaque en le freinant aussi bien au repos qu'après exercice. Nous avons d'ailleurs déjà signalé ce fait dans deux chapitres précédents. Ajoutons que le débit cardiaque au repos et après exercice ou en cours d'exercice ne fut pas modifié par l'administration de guanéthidine, ceci se vérifiant aussi bien dans le cas de sujets normaux que dans le cas de sujets hypertendus. Cette absence de modification du débit cardiaque s'explique comme l'ont montré Johnson et Jones par le fait que la guanéthidine en réduisant le rythme cardiaque après effort annule l'augmentation du débit cardiaque qui accompagne généralement les tachycardies après effort.

Cette diminution du pouls à l'exercice fut également mentionnée par Goldstein et Killip qui étudiaient les effets de la guanéthidine dans les thyrotoxicoses.

Pour ce qui est des doses employées pour le traitement des tachycardies secondaires à l'effort, elles sont fonction de la maladie initiale : en effet, nous avons vue que les doses employées en cas d'hyperthyroïdie sont nettement supérieures à celles employées pour le traitement des hypertensions artérielles, mais que dans le cas des tachycardies sinusales, au contraire, ces doses sont très variables et ne paraissent pas toujours en rapport très étroit avec les différents dosages employés).

×

× ×

Un traitement par la guanéthidine peut être envisagé dans certaines tachycardies sinusales symptomatiques d'une certaine maladie de fond. Nous avons pu relever dans la littérature 12 observations dans lesquelles la guanéthidine a été employé avec succès dans le traitement de la tachycardie sinusale, symptôme constant de la maladie de Carlos Chagas.

CHAPITRE IV

UTILISATION DE LA GUANETHIDINE DANS LE TRAITEMENT DE CERTAINS TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE

Dans ce dernier chapitre, nous allons essayer d'analyser les autres utilisations possibles de la guanéthidine dans le traitement des troubles du rythme cardiaque.

En effet, en consultant la littérature concernant les études sur la guanéthidine, nous avons constaté son emploi dans un certain nombre de troubles du rythme cardiaque avec des résultats favorables.

Ainsi, nous allons envisager d'abord le problème de la tachycardie paroxystique supra-venticulaire (type maladie de Bouveret), ensuite nous aborderons le problème du syndrome de Wolff-Parkinson-White, et enfin celui de la fibrillation auriculaire.

1° .- GUANETHIDINE ET TACHYCARDIE PAROXYSTIQUE SUPRA-VENTRICULAIRE.

Rappel : cette affection est caractérisée par l'apparition brutale, sans cause déclenchante, de crises de tachycardie dont la cadence varie de 170 à 220 palpitations par minute. A l'auscultation on ne remarque qu'une simple tachycardie. Cette crise s'accompagne de palpitations, de précordialgies, et parfois de troubles digestifs à type de nausées, de diarrhées. Ces crises durent en règle, peu de temps. Parfois, la compression sino-carotidienne ou d'autres manoeuvres classiques, permettent l'arrêt de la crise. Quoi qu'il en soit, le pronostic de cette affection est bénin. Quant au traitement, il comporte en plus des manoeuvres sus-citées, soit de la digitaline,

soit de la quinidine.

A ces deux médicaments classiques s'ajoute maintenant la guanéthidine et dès 1963 Jackson avait signalé la possibilité de traiter ces crises par la guanéthidine. Cet auteur rapporte deux observations cliniques: chez l'un de ses malades, la guanéthidine associée à une sympathectomie dorsale droite, ont complètement fait disparaître les crises pendant plus d'un an ; chez le second, l'utilisation de faibles doses de guanéthidine a fait disparaître les crises quasi totalement pendant une durée de 2 ans. La conclusion de cette étude a été que la guanéthidine devait faire baisser la quantité de noradrénaline contenue dans le coeur. Le mécanisme de protection contre l'apparition de nouvelles crises de Bouveret serait dû, d'après Jackson, Richardson et Butterfield au fait que la guanéthidine abaisse la quantité de noradrénaline concentrée dans le tissu cardiaque.

Nous nous permettons de résumer les deux observations de Jackson.

CAS N° 1 : Homme de 57 ans. Hospitalisé en octobre 1957 pour pneumothorax. Pendant l'hospitalisation, apparition de crises de tachycardie paroxystique mais cette affection était en réalité connue et traitée depuis longtemps. De 1957 à 1960, 4 hospitalisations pour crises importantes de tachycardie paroxystique (confirmées par l'E.C.G.). Le malade reçoit alors de nombreuses drogues inéfficaces.

A partir d'octobre 1960, le malade reçut de temps en temps des infiltrations du ganglion stellaire droit suivi du syndrome de Hörner. Cette infiltration entrainant un ralentissement du rythme cardiaque à 60-80/mn et la disparition des paroxysmes tachycardiques mais de manière transitoire. L'administration de guanéthidine dans le but de produire une sympathectomie chimique, permet de supprimer d'une manière pratiquement complète les attaques de tachycardie paroxystique.

L'effet favorable de cette sympathectomie chimique incita

l'auteur à la rendre définitive par une sympathectomie dorsale chirurgicale allant du 1er au 5ème ganglion dorsal droit.

CAS N° 2 : Femme de 43 ans. Vue en août 1960 avec une histoire en imposant pour le diagnostic de tachycardie paroxystique supra-ventriculaire malgré un E.C.G. peu typique. Tous les examens, y compris ceux explorant la glande thyroïde, étaient normaux.

Cette malade a été traitée en vain par : réserpine, quinidine et digitaline qui aggrava ces crises. Le 11 novembre 1960, la malade reçoit au coucher, 10 mg de guanéthidine avec pour résultat une diminution des crises. En augmentant les doses à 25 mg par jour on nota la disparition complète des crises. (sans effet associé d'hypotension orthostatique).

En août 1962, la dose put être réduite à 10 mg de guanéthidine 2 fois par jour . Un E.C.G. pratiqué à cette époque était strictement normal et la malade était pratiquement libérée de ces accès de tachycardie.

A ces deux observations de Jackson, nous pouvons ajouter une observation nouvelle de Cragnolino qui a montré la suppression d'attaques paroxystiques de tachycardie supra-ventriculaire survenant chez des sujets atteints de syndrome de Wolff - Parkinson - White, par l'emploi de la guanéthidine. En effet, Cragnolino a pu traiter trois femmes et deux hommes âgés de 31 à 66 ans, atteints tous les cinq du syndrome de W.P.W. et faisant au moins deux crises hebdomadaires de tachycardie paroxystique supra-ventriculaire. Par l'administration quotidienne de 10 à 50 mg de guanéthidine, dans les 5 cas la disparition complète des crises de tachycardie paroxystique fut observée. Dans les 5 cas, les crises reparurent après arrêt de la guanéthidine et furent de nouveau arrêtées par la reprise de ce médicament. Cragnolino cite comme explication possible de cette remarquable action préventive de la guanéthidine contre les attaques paroxystiques de tachycardie supra-ventriculaire compliquant le syndrome du W.P.W.

l'opinion de Sears et Manning qui pensent que les différents traitements des crises de tachycardie paroxystique supra-ventriculaire ont pour but d'augmenter l'activité du parasympathique (compression des yeux, manoeuvre de Valsalva , utilisation de digitaline, quinidine, procainamide et vomitifs).

Cragnolino pense ainsi que la guanéthidine doit avoir un effet stimulant sur le parasympathique, supérieur aux autres drogues et manoeuvres sus-mentionnées.

Enfin la sympathectomie cervicale chirurgicale reste le moyen héroïque du traitement dans les cas de tachycardies paroxystiques supra-ventriculaires réfractaires aux thérapeutiques habituelles.

Il est donc intéressant de signaler que l'effet bradycardisant de la sympathectomie chimique réalisée par l'emploi de la guanéthidine est à mettre en parallèle avec les effets favorables de certaines sympathectomies chirurgicales utilisées dans le traitement de certaines tachycardies paraxostiques rebelles à la thérapeutique médicale.

Ainsi Estes et Izlar cnt décrit la prévention remarquable des tachycardies ventriculaires par sympathectomie cardiaque bilatérale et ont attribué leur succès à une possible diminution de la quantité de noradrénaline intra-cardiaque.

De même, Wilkinson, Bryant et Orgain ont pratiqué une sympathectomie bilatérale pour soulager une tachycardie paroxystique supra-ventriculaire : les résultats furent probants, pendant 8 mois mais la repousse des fibres nerveuses sympathiques entraina une réapparition des crises.

Ces quelques observations rencontrées dans la littérature nous permettent peut-être de pouvoir envisager une nouvelle indication de la guanéthidine dans la prévention des crises de tachycardie paroxystique supra-ventriculaire.

II° .- GUANETHIDINE ET SYNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE (W.P.W.)

Rappel : le syndrome de W.P.W. est caractérisé par une anomalie électrocardiographique :

- PR anormalement court (inférieur à 0,10 seconde),
- QRS élargi avec ascension lente et empâtement du segment initial,
- PR est raccourci mais compensé par l'allongement de QRS,
- onde lente souvent anormale, inversée ou aplatie.

Cette anomalie est labile.

Les patients qui ont un syndrome de W.P.W. sont sujets à divers troubles du rythme : flutter ou fibrillation auriculaire, tachycardie paroxystique supra-ventriculaire. Certaines observations plaident en faveur d'une origine acquise. Les théories expliquant le mécanisme sont nombreuses ; une des plus cotées (Holzman & Scherf) est fondée sur l'existence d'une voie de conduction anormale entre l'oreillette et le ventricule droit. Le pronostic de cette affection est également bénin.

Une étude particulièrement intéressante de Harris & Coll. concernant ce syndrome et son éventuel traitement par la guanéthidine a été notre seule référence dans la bibliographie qu'il nous a été possible de consulter. Les auteurs nous exposent le cas clinique suivant :

Un jeune homme de 22 ans est admis à l'hopital pour des crises de tachycardie paroxystique (octobre 1961). Les antécédents révèlent que ces crises remontent à de nombreuses années (depuis l'âge de 8 mois). Or, pendant les 2 dernières années, les attaques ont été plus nombreuses et plus prolongées.

A l'âge de 10 mois, le sujet avait été hospitalisé pour une crise plus longue que d'habitude et un E.C.G. avait été signalé anormal mais sans indication supplémentaire.

Au cours de son adolescence, le sujet avait eu de nombreuses crises, mais de courte durée. Les derniers temps, le jeune homme était si gêné qu'il ne pouvait plus travailler. A l'examen :

T.A. 16/6,5
pouls à 66 pulsations/mn
auscultation cardiaque normale
radio normale
examens complémentaires normaux.

A l'E.C.G. : syndrome de Wolff-Parkinson-White (Figure 14) ; par la suite apparition d'une tachycardie supra-ventriculaire (Figure 15) au rythme de 156/mn (irréductible par les manoeuvres classiques). Résolution spontanée de la crise au bout de quelques heures.

Hospitalisation pendant 24 jours, mais pendant les 5 mois suivants, malgré l'emploi de toutes sortes de drogues (digitaline, quinidine, réserpine, procainamide...) les crises ne furent pas empêchées.

Le 4 avril 1962, nouvelle hospitalisation pour crise importante de tachycardie supra-ventriculaire (ayant duré 3 jours).

Traitement : blocage bilatéral du ganglion stéllaire par xylocaine à 1 % : le rythme redevient normal pendant 16 heures.

C'est alors que la guanéthidine est administrée, à raison de 10 mg associée à 30 mg de phenobarbital, 2 fois par jour. Ensuite, la guanéthidine fut augmentée à 50 et 60 mg/jour pendant II mois : pendant ce laps de temps, rares étaient les crises, sauf lorsque la guanéthidine était stoppée à titre de contrôle. Pas d'effet secondaire observé : ni vertige, ni syncope, ni hypotension.

Commentaires concernant ce malade : chez ce malade, la prévention des crises de tachycardie pendant 1 mois avec de la réserpine et la conversion de cette tachycardie en rythme sinusal par blocage

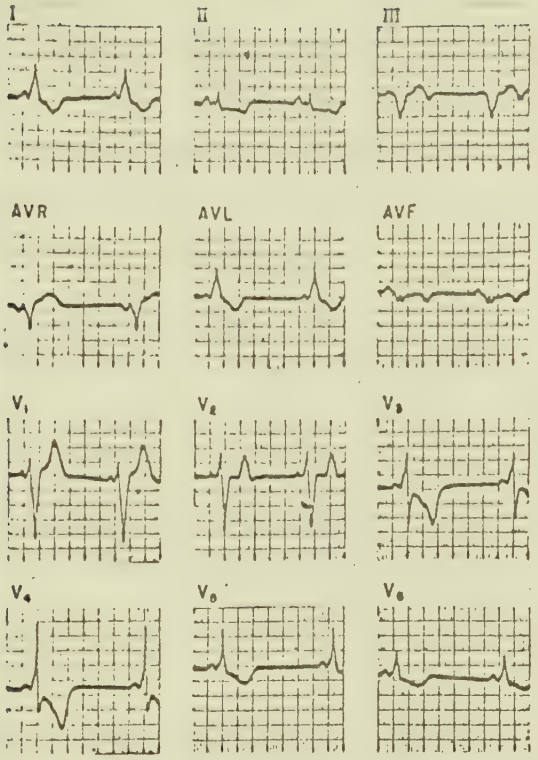


Fig. 14 : Bradycardie sinusale (47/mn) ; P-R = 0,11 sec. QRS = 0,14 sec. ; présence de complexes W.P.W de type A.

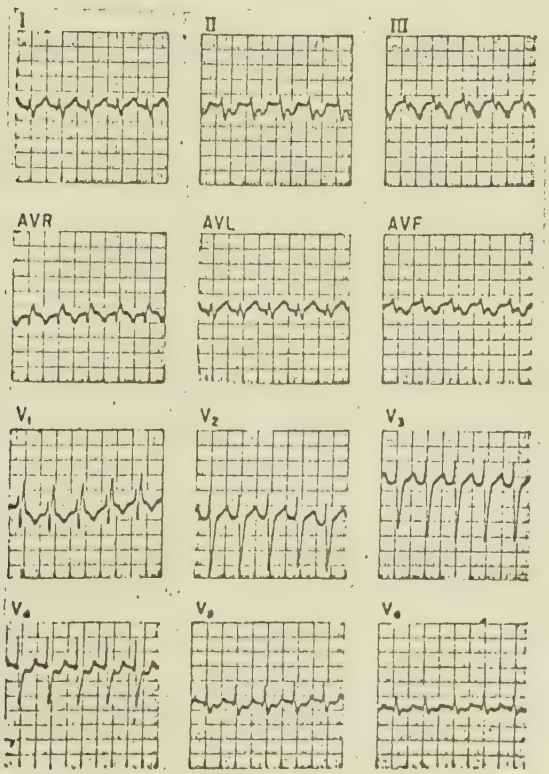


Fig. 15 : Tachycardie supra ventriculaire (156/mn). Malade ne recevant aucune médication.

des ganglions stellaires, fit naître l'idée que la guanéthidine pourrait être efficace par son action de blocage du système sympathique. Quand la dose était de 30 mg/jour, le rythme normal alternait avec la tachycardie ; avec 40 mg/jour les périodes de rythme normal étaient plus longues et les paroxysmes plus courts ; avec une dose de 50 mg/jour, les crises étaient éliminées.

Conclusion de cette étude : les effets de la guanéthidine, à dose suffisante, en diminuant ou en éliminant les crises de tachycardie paroxystique, étaient valables et reproductibles à volonté. Le blocage chimique du système sympathique par la guanéthidine exerce apparemment une influence sur la période réfractaire de conduction aurico-ventriculaire et sur les rythmes ectopiques irréguliers. En effet, la guanéthidine allonge la période réfractaire de conduction auriculo-ventriculaire.

Cette propriété d'allonger les temps de conduction nous permet maintenant d'envisager le rôle que pourrait jouer la guanéthidine dans le traitement de la **fibrillation auriculaire.**

III° .- GUANETHIDINE ET FIBRILLATION AURICULAIRE.

Rappel : la fibrillation auriculaire a pour conséquence une arythmie complète. A l'auscultation, perception d'une rapidité et d'une irrégularité du rythme (tachyarytmie). Le retentissement fonctionnel de cette fibrillation se manifeste par des essoufflements et des palpitations. A l'E.C.G. les ondes P font défaut. Les accès d'arythmie complète paroxystique ressemblent aux autres accès de tachycardie paroxystique par la rapidité du rythme cardiaque, la brusquerie du début et de la terminaison de l'accès. Souvent, on trouve une fibrillation auriculaire dans les tous premiers signes d'une maladie de Basedow. Classiquement, le traitement comprend la quinidine qui diminue l'exitabilité du myocarde.

Une étude expérimentale très récente de P.E. Leveque a apporté

des arguments en faveur du traitement de la fibrillation auriculaire par la guanéthidine. Nous allons en rapporter ici les principales données.

Les catécholamines sont connues depuis de nombreuses années comme pouvant être à l'origine d'arythmies cardiaques. L'influence de l'acetylcholine ou de la stimulation vagale sur les arythmies et surtout les arythmies atriales, ont éclipsé l'influence des médiateurs sympathiques. Sharma a rapporté que l'administration d'adrénaline ou de noradrénaline simultanément avec de l'acetylcholine fait augmenter l'activité fibrillatoire de cette dernière. Ainsi, il semblerait approprié d'examiner ultérieurement les parentés entre l'acetylcholine et les catécholamines dans leurs effets sur le rythme cardiaque.

L'introduction de la guanéthidine, drogue qui agit au niveau des terminaisons nerveuses adrénergiques en empêchant la décharge de noradrénaline suivie d'excitation de la terminaison nerveuse a suggéré à Leveque l'intérêt d'une étude expérimentale ayant pour but de vérifier la susceptibilité à la fibrillation auriculaire d'animaux doués de mécanismes adrénergiques déficitaires.

Les études furent faites sur des chiens en parfaite santé, du sexe masculin, pesant environ 14 Kg. Ces animaux furent prémédiqués avec du sulfate de morphine (2 mg/Kg par voie sous-cutanée). Trente minutes après, anesthésie au penthotal sodique (35 mg/Kg par voie intra-péritoneale). Il est alors procédé à la mise en place d'une sonde trachéale puis les animaux sont immobilisés en position inclinée. Diverses doses de guanéthidine sont alors administrées à intervalles donnés. On utilisa pour produire la fibrillation auriculaire la technique de Leveque (induction de la fibrillation auriculaire par l'acétylcholine 0,3 mg/Kg). Au total, 26 expériences furent effectuées sur 14 chiens.

La dose de guanéthidine qui protégeait les animaux contre

l'apparition de fibrillation auriculaire pendant 20 minutes était aux environs de 1 mg/Kg, mais parfois 0,5 mg/Kg étaient suffisants. Ces doses protégeaient en moyenne, pendant une à 2 heures (jamais plus de 4 heures),mais avec des doses supérieures (10 mg/Kg) la protection dura parfois 24 heures.

Les drogues anti-fibrillatoires sont en général voisines du point de vue structure chimique aux anesthésiques locaux et aux anti-histaminiques. La structure chimique de la guanéthidine montre des similitudes avec ces structures générales et Green a rapporté que la guanéthidine possède une action anesthésique locale durable.

Par la méthode de Leveque, d'autres produits tels que : la procaïne, la diphenydramine, la chlorpheniramine, la tripellamine et la quinidine se révélèrent avoir également des propriétés anti-fibrillatoires.

Il est intéressant de noter que l'action anti-arythmique de la guanéthidine apparait avec des doses plus faibles que celles généralement utilisées pour bloquer le système sympathique. Ceci peut suggérer que l'effet anti-arythmique de cette droque ne dépend pas des variations du stock de catécholamines. Des investigations pour élucider le mécanisme de l'action anti-fibrillatoire de la guanéthidine sont en cours à l'heure actuelle.

Malheurusement il ne nous a pas été possible de retrouver, dans notre bibliographie, des études concernant des observations portant sur une éventuelle utilisation de la guanéthidine dans le traitement de fibrillation auriculaire humaine.

o

o o

C O N C L U S I O N

En conclusion, la guanéthidine (CIBA 5864-Su ou ISMELINE) est une substance hypotensive réalisant une sympathectomie chimique.

Parmi ses effets secondaires dûs à l'excitation compensatrice du système nerveux parasympathique, la bradycardie a été constamment observée.

Cet effet secondaire peut être utilisé comme agent thérapeutique en dehors de toute visée hypotensive proprement dite.

Les possibilités thérapeutiques de l'emploi de la guanéthidine comme agent bradycardisant, ont été amplement vérifiées en clinique, avant tout dans le traitement de la tachycardie accompagnant les syndromes d'hyperthyroïdie. La guanéthidine, employée pendant les phases initiales du traitement des hyperthyroïdies et supportée par ces malades à hautes doses, permet la suppression des symptômes d'hyperthyroïdie liés à l'excitation du sympathique, c'est-à-dire : tachycardie, palpitations et tremblement. Elle reste inactive sur les symptômes liés directement à l'état d'hypermétabolisme comme la fièvre, l'amaigrissement, l'hydrophobie, ainsi que sur les modifications biologiques et radioactives caractéristiques. Mais elle donne le temps à la thérapeutique anti-métabolique habituelle, par ce freinage du rythme cardiaque, de ralentir de manière durable le rythme cardiaque. De même, la guanéthidine se montre un traitement d'appoint utile chaque fois qu'il est nécessaire d'administrer de l'extrait

thyroïdien chez des myxoedemateux, en permettant, lorsque ces myxoedemateux sont en même temps coronariens, une meilleure tolérance de la thérapeutique hormonale substituve en empêchant la tachycardie réactionnelle si dangereuse chez ces malades.

Beaucoup moins connue est l'utilisation de la guanéthidine dans le traitement des tachycardies sinusales essentielles, symptome fondamental des névroses tachycardiques.

Dans cette seconde indication, qu'il nous parait des plus importantes, de faibles doses de guanéthidine administrées pendant 1 à 2 mois environ, peuvent permettre un ralentissement notable du rythme cardiaque, entraînant la disparition des palpitations et des essoufflements d'effort . Quelques rares observations ont montré de même la possibilité d'obtenir un effet bradycardique dans certaines tachycardies sinusales symptomatiques.

La guanéthidine semble utile dans le traitement curatif et préventif de certains troubles paroxystiques du rythme cardiaque, particulièrement dans le traitement des tachycardies paroxystiques supra-ventriculaires, survenant sur un coeur sain, pathologique ou compliquant un syndrome de Wolff-Parkinson-White. La sympathectomie chimique réalisée par la guanéthidine arrive en fin de compte à produire un effet de stimulation vagale identique à celui obtenu par les thérapeutiques classiques de ce syndrome (réflexe oculo-cardiaque, manoeuvre de Valsalva, médications vago-toniques). Elle a par conséquent un effet comparable à la sympathectomie chirurgicale préconisée dans le traitement de certaines tachycardies paroxystiques rebelles à tout traitement médical.

Enfin, des données encore purement expérimentales semblent démontrer que la guanéthidine possède certaines propriétés pharmacologiques qui l'apparentent aux anesthésiques locaux et aux anti-histaminiques et de ce fait semble comme eux posséder une certaine activité anti-fibrillatoire, qui sera vraisemblablement utile dans le traitement ou la prévention de la fibrillation auriculaire.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur P. SOULIE.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

BARKER. S.B., and MASAO MAKIUCHI.-

Effects of guanéthidine and bretylium on heart rate response to thyroxine
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.
Vol. 148 - N° 1 - 1964

De la BARREDA, P., ORTEGA, R. et RAPADO, A. .-

Estudio experimental y clinico sobre un nuevo hipotensor : Ismelin 5864-Su.
Rev. Clin. espan., 78, 5, 254-257,
15 sept. 1960

BARTORELLI C., GARGANO N., REGOLI D. et ZANCHETTI A. .-

L'hypertension artérielle. Efficacité et limites du traitement par la guanéthidine.
Presses méd. 68, 49, 1827-1829, 5 nov. 1960.

BOYD G.S. and OLIVER M.F. .-

J. Endocrin. : 21.: 25. 1960

BRAUNWALD E. .-

The control of ventricular function in man.
Brit. Heart. J., 1965, 27, 1, 1, 16.

BREST A.N. .-

Hemodynamic response to anti hypertensive drug therapy.
J.A.MA. 1965 - 192 - 1, 41- 44.

BREWSTER, W.R., ISAACS J.P., OSGOOD P.F., and KING T.L. .-

Hemodynamic and metabolic interrelationships in activity of epinephrine norepinephrine and thyroïd hormones.
Circulation, 13 : 1-20 - 1956

BRICAUD H., DALLOCCHIO M., SAUTRON J. et BROUSTET P. .-

Un nouvel hypotenseur : la guanéthidine. Son association avec les hydralazines.
Presse méd. 69, 57, 2683-2685, 30 déc. 1961.

BRICAIRE H. .-

Peut-on guérir l'hyperthyroïdie ?
Vie méd., 1966, 47, 5, 19-22.

BRICAIRE H. et JOLY J. .-

La guanéthidine en pathologie thyroïdienne
Société d'Endocrinologie Juil-Août 1965 - 26

BRICAIRE H., LEPRAT J., JOLY J. .-

Les hyperthyroïdies paranéoplasiques
La clinique Tome LXI N° 615 janvier 1966 Page 33

BRICAIRE H., SALTIEL H. .-

Le traitement de l'hyperthyroïdie
Omniprat. Fr., 1965, 15, 5, 341-345.

BRILL I.C. et coll. .-

Sinus tachycardia. Possible control with guanethidine.
Arch. intern. med., 1965, 115, 6, 674.

BURN J.H. .-

A New View of Adrenergic Nerve Fibres. Explaining the Action of Reserpine, Bretylium, and Guanethidine.
Brit. Med. J. 5240, 1623-1627 - 10 juin 1961.

CANARY J.J., SCHAAF M., DUFFY B.J. Jr., and KYLE L.H. .-

Effects of oral and intramuscular administration of reserpine in thyrotoxicosis.
New. Eg. J. Med. 257 - 435-442 - 1957.

CARLIER J., HUMBLET L. et MAUHIN J. .-

La guanéthidine (Ciba Su 5864) hypotenseur nouveau à action sympathoplégique.
Rev. méd. Liège 16, 20, 569-576 15 oct. 1961.

COELHO E., MALTEZ J. et SILVA C. .-

Les résultats du traitement de l'hypertension artérielle primaire au moyen de nouvelles drogues :
le tosylate de brétylium et la guanéthidine.
Méd. Hyg. 19, 494, 212-213, 15 mars 1961.

CRAGNOLINO H.J. .-

Guanethidine in paroxismal tachycardia.
Lancet, 1965, 7385, 606.

CRAGNOLINO H.J., RODRIGUEZ O.E., GAGLIARDI J. .-

La guanetidina en las arritmias de la enfermedad de Chagas.
Dia med., 1964, 136, 26, 466.

CUMMING G.R. et SWAIN B. .-

Guanethidine as the Sole Agent in the Treatment of Hypertension.
Canad. M.A.J. 84, 4, 187-190, janv. 1961.

DALMAU-CIRIA M. .-

Un nuevo hipotensor, especificamente simpaticolitico : la guanatidina.
Med. Clin. 36, 2, 133-136, Fev. 1961.

DITER J.M. .-

Contribution à l'étude d'un nouvel hypotenseur (guanéthidine ou 2-(octahydro-I azocinyl)-éthyl-guanidine).
Etude pharmacologique et clinique.
Thèse, Lyon 1962.

DOBREANU - ENESCU V. et Coll. .-

Les effets cliniques, hemodynamiques et electrocardiographiques du traitement prolongé de l'hypertension artérielle essentielle par la guanéthidine ou la guanéthidine - cyclopenthiazide.
Med. et Hyg., 1965, 23, 682, 351-352.

DOLLERY, C.T., EMSLIE-SMITH, D. et SHILLINGFORD, J.P.

Haemo-dynamic Effects of Guanethidine.
Lancet, 7198, 331-334, 12 Août 1961

DRESSE, A.

Sur le mécanisme d'action de la guanéthidine, nouvel agent antihypertenseur. Comparaison des effets de la guanéthidine et de la réserpine.
Rev. Frse Et. Clin. biol. 6, I, 66-68, Janv. 1961

DRESSE A. et CESSION-FOSSION, A.

Inversion, par la guanéthidine, des effets hypertenseurs de l'amphétamine et de la tyramine.
C.R. Soc. Biol. 155, II, 2212-2214, 1961

DRESSE A. et SODOYEZ, J.C.

Action de la guanéthidine sur la pression artérielle et sur l'utérus du rat.
C.R. Soc. Biol. 154-12-2399-2401, 1960.

EAGAN, J.T. et ORGAIN, E.S.

A Study of 38 Patients and Their Responses to Guanethidine, a New Antihypertensive Agent.
J.A.M.A. 175, 7, 550-553, 18 Fév. 1961.

ESTES, E.H., Jr, and IZLAR, H.L., Jr.

Recurrent ventricular tachycardia : case successfully treated by bilateral cardiac sympathectomy.
Am. J. Med. 31, 493 - 497 - 1961

FINNERTY, F.A., Jr., CHUPKOVICH, V et MERENDINO, J, 1960

Preliminary observations on parenterally administered guanethidine (Ismelin) in patients with severe hypertension.
Symposium on guanethidine (Ismelin)
University of Tennessee Memphis, 31-32

FROHLICH E.D. et FREIS, E.D.

Clinical Trial of Guanethidine, a New Type of Antihypertensive Agent.
Med. Ann. Dist. Columbia, 28, 8, 419-422, Août 1959.

GAFFNEY T.E., BRAUNWALD R.L., KAHLER R.L.

Effects of guanethidine on tri-iodothyronine-induced hyperthyroidism in man.
New England J. med. 1961, 265, I, 16-20

GAFFNEY, T.E., COOPER, Th et BRAUNWALD, E

Observations on the Mechanisms of the Positive Inotropic and Chronotropic Effects of Guanethidine and Bretylium.
Fed. Proc., 20, I, 313, Mars 1961

GENNES de L., LEPRAT J.

Acquisitions endocrinologie 1962.
Med. Hyg., 1963, 577, 7

GERTNER, S.B. et ROMANO, A.

Action of Guanethidine and Bretylium on Ganglionic Transmission.
Fed. Proc. 20, I, 319, Mars 1961

GIFFORD, R.W., Jr et SCHIRGER, A

Clinical Results with Guanethidine as Compared to Ganglion-Blocking Agents in Treatment of Severe Hypertension.
- In : Recent Advances on Hypertensive Disease. The Second Hahnemann Symposium. Ed. : A.N. Brest et J.H. Moyer, Philadelphia : Lea et Feb iger, 1961, pp. 445-463

GOLDSTEIN S., KILLIP' T.

Catecholamine depletion in thyrotoxicosis Effect of guanethidine on cardiovascular dynamics.
Circulation (U.S.A.) 1965, 31, 2, 219-227

GREEN, A.F., Ciba Found. Symp.

Adrenergic Mechanism.
(Churchill, Ltd. London, 1960).

La guanethidine, préparation hypotensive d'action prolongée.

Med. Hyg., 18, 455, 106, 20 fev. 1960

HAMILTON J. SAH - PETER P.T. SAH and S.A. PEOPLES

The new Antihypertensive Agent, Guanéthidine : a review
Arzneinuttel Ferschung Janvier 1966

HARRIS W.E., SEMLER H.J., GRISWOLD H.E.

Reversed reciprocating paroxysmal tachycardia controlled by guanethidine in a case of Wolff-Parkinson-White syndrome. Amer. Heart J., 1964, 67, 6, 812

HARRISON, T.S.

Physiol. Rev. 44 : 161, 1964

HERBEUVAL R., CUNY, G. DUHEILLE, J. et HERZOG. B.

Le traitement de l'hypertension artérielle grave par la guanéthidine (Su 5864).
Premiers résultats.
Rev. Méd. Nancy, 86, 5, 502-510, Mai 1961

HILDEN, T.

Bretylium and Guanethiline. Clinical Results.
- In : Essential Hypertension. An International Symposium, Berne, 7-10 Juin 1960.
Ed. : K.D. Bock et P.T. Cottier, Berlin.
Göttingen/Heidelberg : Springer, 1960, pp.261-269.

HOWITT G., ROWLANDS D.J.

Beta-sympathetic blockade in hypertyroidism.
Lancet, 19 Mars 1966, I, 7438, 628-631.

INNES, I.R., KRAYER, O., and WAUD, D.R.

Action of rauwolfia alkaloïds on heart rate and on functionnal refractory period of atrio ventricular transmission in heart lung preparation of dog.
J. Parmacol. Exper. Therap. 129 - 250-256. 1960

IMHOF, P., LEWIS, R., PAGE, I.H. et DUSTAN, H, 1960.

Effects of Guanethidine (Ismelin) on arterial pressure and vasomotor reflexes.
Symposium on guanethidine (Ismelin).
University of Tennessee, Menphis, 11-12

JACKSON, G.L. :

Paroxysmal atrial Tachycardias : Its Possible Management by Decrease in Myocardial Norepinephrine Contents.
New England J. Med. 269, : 518, 1963.

JAQUERCD, R. et SPUHLER, O.

Zur Behandlung schwerer Hypertonien mit Guanethidin.
J. suisse Méd. 90, 5, 113-118, 30 Janv. 1960.

JOHNSON. W.P., JONES, J.W.

Hemodynamic and oxygen transport response to exercice in hypertension and normotensive age peers.
Clin. Res. - 1963, 13, 1, 92.

KAHLER, R.L., GAFFNEY, T.E., and BRAUNWALD, E. :

The effects of autonomic nervous system inhibition on the circulatory response to muscular exercice.
J. Clin. Invest. 41 : 198, 1962

KELLY, J.J. Jr., HOUSEL, E.L. et DALY, J.W.

Clinical Experience with Guanethidine in the Treatment of Hypertension.
J.A.M.A., 176, 7, 577-580, 20 Mai 1961

KIRKENDALL, W.M., FITZ, A.M., VAN HECKE, D.C., WILSON, W.R. et AMSTRONG,

M.L. - 1960 (Revue Médicale de Liège ?)

KIRKENDALL, W.M., WILSON, W.R.

Pharmacodynamics and clinical use of Guanethidine bretylium and methyldopa.
Am. J. Cardiol. 9, : I, 1962

KLAPPER, M.S. et RICHARD, L.

Guanethidine in Hypertension.
- South. med. J., 55, I, 75-80, 1962.

KRULIK M.

Un nouveau traitement médical des hyperthyroïdies sévères : la guanéthidine.
Gazette méd. Fr., 1964, 4133-4134

LAUWERS, P.L., CONWAY, J. et HOOBLER, S.W.

La guanéthidine dans le traitement de l'hypertension artérielle.
- Acta Cardiol., 16, 2, 221-234, 1961

LEE W.Y., BRONSKY D., WALDSTEIN S.S.

Studies of thyroïd and sympathetic nervous system interelationships. Effects of guanethidine on manifestations of hyperthyroïdism,
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1962, 22, 9, 879-885

LEISHMAN, A.W.D.

Guanethidine et hypertension.
Med. Hyg., 19, 494, 206-207, 15 Mars 1961

LEISHMAN, A.W.D., MATTHEWS, H.L. et SMITH A.J.

Guanethidine, Hypotensive drug with Prolonged Action.
- Lancet, 7111, 1044-1048, 12 Déc. 1959.

LEPRAT J., PHILBERT M.

Endocrinologie : l'intérêt de la guanethidine en pathologie thyroïdienne.
Vie Med., 1966, 47, 52.

LEVEQUE P.E.

Guanethidine as an antifibrillatory agent.
Nature, 1964, 203, 1389.

LEVEQUE, P.E.

Arch. Intern. Pharmacodyn. 149, 297, 1964.

LEWIS, J.A.

Guanethidine. - Report of a Clinical Trial.
Canad. M.A. J. 84, 4, 183-187, Janv. 1961.

LICHTLEN. P. SCHAUB. F. et BUHLMANN A.

Clinical and Experimental Studies on the Anti-Hypertensive Effect of Guanethidine
Germ. med. Month., 5, 11, 378-379, Nov. 1960.

LICHTLEN, P., SCHAUB, F. et BÜHLMANN A., 1960

Klinische und experimentelle Untersuchungen über die blut Drucksenkende Wirkung von Guanethidin.
Dtsch. med. Wschr. 85, 1249-1257.

LINQUETTE M., MAY J.P., FOSSATI P., RACADOT A.

Catécholamines et thyrotoxicose.
Intérêt de la guanethidine dans le traitement des hyperthyroïdies.
Rev. Fr. Endocrinol. Clin. 1965, 6, 1, 31-37.

MAXWELL, R.A., PLUMMER, A.J., SCHNEIDER, F., POVALSKI H. et DANIEL, A.I.

Pharmakologie von Guanethidin, einer blutdrucksenkend wirkenden Substanz mit spezifischer peripherer Sympathicushemmung.
- J. suisse Méd., 90, 5, 109-113, 30 Janv. 1960.

MAXWELL, R.A., PLUMMER, A.J., SCHNEIDER, F., POVALSKI H. et DANIEL, A.I.

Pharmacology of (2-(Octahydro-I-azocinyl)-ethyl) guanidine sulfate (Su 5864).
- Pharmacologist, 1, 2, 68 E, 1959.
- J. Pharmacol. Exper. Therap., 128, 1, 22-29, Janvier 1960.

MONIER, Ph.

Contribution à l'étude d'un nouvel hypotenseur : la guanethidine.
Action thérapeutique dans vingt cas d'hypertension artérielle sévère, associée le plus souvent à une insuffisance rénale.
Thèse, Paris, 1962

MOREAU. L.

L'hyperthyroïdie chez les plus de 60 ans.
La clinique TOME LXI - n° 615 -
Janvier 1966 - Page 25

MURRAY, KELLY

The relation of thyroidal hormone level to epinephrine response : a diagnostic test for hyperthyroïdis.
Ann. Int. Med. 1959. 51, 309.

PAGE, I.H. et DUSTAN, H.P.

A new Potent Antihypertensive Drug.
Preliminary Study of (2-(Octahydro-I-azocinyl)-ethyl)-guanidine sulfate (Guanethidine).
J.A.M.A., 170, 11, 1265-1273, 11 Juil. 1959.

PAGE, I.H. et DUSTAN, H.P.

Current Status of Bretylium and Guanethidine as Antihypertensive Drugs.
Circulation, 22, 2, 181-183, Août 1960

PAGE, I.H., HURLEY, R.E. et DUSTAN, H.P.

The Prolonged Treatment of Hypertension with Guanethidine.
J.A.M.A. 175, 7, 543-549, 18 Fev. 1961.

PLUMMER, A.J.

Pharmacology of New Hypotensive Drugs.
- In - Essential Hypertension.
An International Symposium, Berne, 7-10 Juin 1960.
Ed. K.D. Bock et P.T. Cottier, Berlin/Göttinger/
Heidelberg : Springer, 1960, pp.240 - 260

REUSE, J.J. et BERGMANN, F.

Propriétés pharmacodynamiques de la guanethidine.
- C.R. Soc. Biol., 154, 7, 1536-1539, 1960.

RICHARDSON, J.A., BUTTERFIELD, J.L.

Effect of guanethidine on myocardial contractility and catecholamines.
In symposium on guanethidine (Ismelin)
119 pp. New Jersey : Ciba 1960
Pp 75 - 77

RICHARDSON, D.W. et WYSO, E.M.

Human Pharmacology of Guanethidine.
- Ann. N.Y. Ac. Sc., 88, 4, 944-955,
11 Octobre 1960.

RICHARDSON, D.W. WYSO, E.M. et MAGEE, J.H.

Traitement de l'hypertension par la guanethidine.
Med. Hyg., 19, 494, 207-208, 15 Mars 1961

RICHARDSON, D.W., WYSO, E.M., MAGEE, J.H. et CAVELL, G.C.

Clinical and Hemodynamic Effects of a new Antihypertensive Drug.
- Circulation, 20, 4, 756-757, Oct. 1959.

ROY, H.K.

Preliminary Experiences with Two New Antihypertensives : Guanethidine and Bretylium Tosylate.
- Ind. Heart J., 13, 2, 152-157, Avril 1961.

ROY, S.B., MATHUR, V.S. et BHATIA, M.L.

Circulatory Effects of Guanethidine in Hypertensive Heart Failure.
Brit. med. J., 5263, 1315-1317, 18 Nov. 1961.

SASAMOTO, M. et Al.

Cardiologia 39, 65-80 (1961) ;
Chem. Abs. 55, 27642 h. (1961) ;
n° 26, Déc. 26 issue.

SCHIRGER A. et GIFFORD R.W. Jr.

Guanethidine, an new antihypertensive agent : experience in the treatment of 36 patients with severe hypertension.
- Proc. Staff Meetings Mayo Clinic, 37, 4, 100-108, 14 Février 1962.

SCHNECKLOTH, R.E., KURLAND, G.S., and FREEDBERG, A.S.

Effects of variation in thyroïd function on pressure response to norepinephrine in man.
Matavolism. 2 - 546-555 - 1953

SENDRAIL M., VIRENQUE J., BRU A., DENARD Y., GLEIZES L.

Diagnostic et traitement des hyperthyroïdies.
Rev. Méd. Toulouse, 1966, 2, 2, 145-162.

SHARMA, P.L.

Brit. Heart. J. 26, 134, 1964.

SHEPPARD, H. et ZIMMERMAN, J.

Effect of Guanethidine (Su 5864) On Tissue Catecholamines.
- Pharmacologist, I, 2, 69D, 1959.

TAYLOR S.H. et DONALD, K.W.

The circulatory effects of bretylium tosylate and guanethidine.
Lancet, 11, 7147, 389-394, 20 Août 1960.

TAYLOR, S.H., SUTHERLAND, G.R., HYTCHINSON, D.C.S, KIDD, B.S. and Coll.

The effects of intravenous guanethidine on the systemic and pulmonary circulation in man. Am. Heart J. 63, 2, 239-264, Fev. 1962.

THENOT A., BOUVIER J.B.

Traitement des hyperthyroidies. Information Thérap., 1966, 4, 1, 36-39

WALDSTEIN S.S., WEST G.H., LEE W.Y., BRONSKY D.

Guanethidine in hyperthyroidism. J.A.M.A., 1964, 189, 8, 609-615

WILKINSON, H.A., BRYANT, G.D.N., and ORGAIN, E.S.

Supra ventricular tachycardias management by interruption of cardiac sympathetic. J.A.M.A. 175, 672-676 - 1961

ZIZZIAS S., CICCARELLI T.V., SOTTANO T.

Accion de la guenetidina en enfermos hyperthyroideos. Dia Med., 1963, 35, 733.

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V[e] -
ODÉ 58-90